



№ 6 (67)
2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

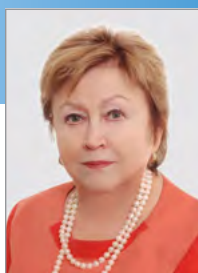
Хіміотерапія



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Безперервне навчання –
обов'язок кожного лікаря**

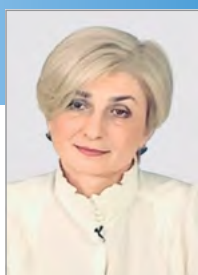
Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Світлана Сівкович

**Роль інгібіторів
тирозинкінази Брутона
у лікуванні пацієнтів
з мантийноклітинною
лімфомою**

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук
Олександра Сташин

**Вроджені коагулопатії:
сучасні погляди на діагностику
та лікування**

Читайте на сторінці **41**



Кандидат медичних наук
Олександр Стаховський

**Науково-практична
конференція
«Мовембер-2020»
Рак передміхурової залози –
UPDATE**

Читайте на сторінці **34**



Кандидат медичних наук
Яна Степанішина

**Терапія при дифузній
В-великоклітинній лімфомі:
досягнення та перспективи**

Читайте на сторінці **18**



Діяти разом, щоб досягти мети

Диферелін[®]
трипторелін

Скорочена Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диферелін[®] 11,25 мг

Склад: діюча речовина: трипторелін; 1 флакон містить триптореліну пастою, що відповідає триптореліну 11,25 мг; допоміжні речовини: D, L-лактид когліколіду полімер, маніт (E 421), натрію кармелоза, полісорбат 80. **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій (внутрішньом'язових або підшкірних) пролонгованого вивільнення. **Основні фізико-хімічні властивості.** Порошок є пухкою злегка жовтуватою масою. **Загальні характеристики відновленої суспензії:** гомогенна суспензія. Розчинник: безбарвний, прозорий розчин. **Фармакотерапевтична група.** Аналіти гонадотропін-рилізінг-гормону. Код АТХ L02A E04. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). **Клінічні характеристики.** **Показання.** Рак передміхурової залози. Лікування місцево-поширеного або метастатичного раку передміхурової залози. Лікування високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного раку передміхурової залози у поєднанні з радіотерапією (див. розділ «Фармакокінетика»). Сприятливий результат лікування є більш виражений та спостерігається частіше, якщо раніше пацієнт не отримував будь-якої іншої гормональної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ГнРГ або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні триптореліну разом з лікарськими засобами, які модифікують секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю за гормональним рівнем. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ГнРГ може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом з агоністом ГнРГ може знизити втрату мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам з додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, куріння, тривале лікування препаратами, що спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування). **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Рак передміхурової залози: одна внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція Диферелін[®] (11,25 мг) через кожні 3 місяці. При лікуванні високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного гормонозалежного раку передміхурової залози, коли лікарський засіб застосовують як супутню терапію та після радіотерапії, клінічні дані продемонстрували, що радіотерапія з подальшою тривалою антиандрогенною терапією є більш прийнятним, ніж радіотерапія з подальшою короткочасною антиандрогенною терапією (див. розділ «Фармакокінетика»). Тривалість антиандрогенної терапії, рекомендована протоколами лікування пацієнтів з високоризикованим локалізованим або місцево-поширеним раком передміхурової залози, які проходять радіотерапію, становить 2-3 роки. Пацієнтам з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які не проходили хірургічну кастрацію та отримують агоніст ГнРГ, наприклад трипторелін, і для яких лікування абіратерону ацетатом як інгібітором біосинтезу андрогенів або ензалутамідом як інгібітором функції рецепторів андрогенів є прийнятним, терапію агоністом ГнРГ слід продовжувати. **Побічні реакції.** Загальна переносимість у чоловіків – див. розділ «Особливості застосування». У зв'язку з тим, що пацієнти з місцево-поширеним чи метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози зазвичай є особами літнього віку та мають інші захворювання, які часто зустрічаються у пацієнтів цієї вікової групи, більш ніж у 90% хворих, що брали участь у клінічних дослідженнях, спостерігалися небажані явища та нерідко було складно дати оцінку причинно-наслідковому зв'язку. Згідно з результатами лікування іншими агоністами ГнРГ або після хірургічної кастрації, побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов'язані з терапією триптореліном, виникали внаслідок очікуваної фармакологічної дії. Ці ефекти включали приливи та зниження лібідо. За винятком імунореакцій (рідко) та реакцій у місці ін'єкції (<5%), усі побічні явища відомі як такі, що пов'язані зі змінами рівнів тестостерону. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці. Вводити лікарський засіб одразу після його відновлення. **Упаковка.** 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл (маніт (E 421), вода для ін'єкцій) в ампулі, 1 шприцом для одноразового використання та трьома голками (у блістерній упаковці) в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник: IPSEN PHARMA BIOTECH/IPSEN PHARMA BIOTECH. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Парк д'актіве д'ю Плато де Сін, департаментська дорога № 402, 83870 СІНЬ, Франція.

Реєстраційне посвідчення: UA/9454/01/01, зміни внесені наказом МОЗ № 1980 від 28.08.2020.

Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

№DIP-UA-000166

ТОВ Іпсен Юкрейн Сервісіс, вул. Дегтярівська, 27-Т, Київ, Україна, 04119; телефон/факс: +38(044) 502-65-29; www.ipсен.ua.

IPSEN
Innovation for patient care

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплазмоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плазмоклітинним НДРЛ.



Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.



Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

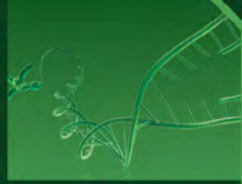
- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.



Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:



- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плазмоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плазмоклітинним раком голови та шиї.



В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плазмоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.



Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).



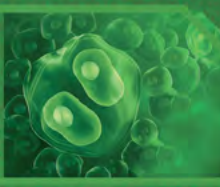
Показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



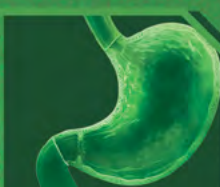
Для пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.



Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.



Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (HCC), яким раніше проводили лікування софенібом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBC) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ***

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу, 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроксид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до легка опалесціючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання:** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичної-ної вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хімотерапією пематрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичного лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хімотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геонічними аберациями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хімотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та сисплатином (CP) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хімотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBL, які потребують термінової цитосудуктивної терапії. **Уротеліальна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хімотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хімотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хімотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хімотерапії. **Рак з високою мікростателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шлунку.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеально-го з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хімотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хімотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нижньоклітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з асцитином показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). **Термін придатності.** Невідомий термін придатності. Після приготування розчину для інфузії: 3 мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморозувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 8 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду.** № 1040 від 05.05.2020. **Резстраційне посвідчення:** UA/116203/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Дум Корп. Ван Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Дум Корп. Ван Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). *** На основі даних досліджень, наведених у зносках 1-10, щодо зареєстрованих показань. **Посилання:** 1. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1-7, 2019. 2. Roy S., Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387 (10027): 1540-1550. 3. Martin Rack, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833. 4. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgee, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092. 5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015-1026. 6. Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul; 17 (7): 956-965. 7. Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125-2132. 8. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 10; 4 (5): e180013. 9. Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522-5522. 10. Armand E.P. et al. Pembrolizumab for R/R PMBL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. *ASH 2018, abstract 228*. 11. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Реєстраційне посвідчення № UA/116203/01/01, Наказ МОЗ № 1040 від 05.05.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.



ТОВ «МСД Україна»,
адреса: 03038, м. Київ,
БЦ «Горизонт Парк»,
вул. М. Аммосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80;
факс: +38 (044) 393-74-81.

Цей матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-00057
Матеріал затверджений: травень 2020.
Матеріал придатний до: травень 2021.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.
Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 (044) 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com.
Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів.
Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

Матеріал виготовлений: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2021.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.
Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: 4medouacis@merck.com.

UA-KEY-00070

Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



Роль ад'ювантної терапії у сучасних підходах до лікування пацієнтів із меланомою шкіри

12-20 листопада відбулася щорічна науково-практична конференція «Київські Дерматологічні Дні 2020 Virtual». У її роботі взяли участь провідні українські спеціалісти та експерти світового рівня, а наукова програма була представлена пленарними засіданнями та майстер-класами з різних напрямів дерматології, зокрема й онкодерматології.

Особливою подією конференції став сателітний симпозіум компанії MSD, в рамках якого провідні фахівці в галузі онкології висвітлили сучасні погляди на діагностику та лікування меланоми.



Першим спікером став експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов. Він виступив із доповіддю «Локальне та системне лікування злоякісної меланоми шкіри.

Роль ад'ювантної терапії».

— Меланома була відома людству здавна, проте із ХХ століття негативні зміни в способі життя людей стали причиною різкого приросту рівня захворюваності на меланому шкіри (O. Hallberg, O. Johansson, 2013). Вперше зв'язок між меланомою та ультрафіолетовим опроміненням у 1956 р. встановив австралійський лікар і математик Генрі Ланкастер. На розвиток меланоми також впливає фототип шкіри, який визначається за шкалою Фітцпатріка та який регламентує безпечну тривалість перебування на відкритому сонці. Ще одним важливим чинником розвитку раку загалом і меланоми зокрема є тенденція до загального старіння населення. У 1953 р. D.P. Slaughter запропонував теорію полів канцеризації, згідно з якою у клітинах 1 см шкіри щорічно утворюється до 160 онкогенних мутацій, що у поєднанні з дією ультрафіолетового опромінення є причиною розвитку раку. Сьогодні особливо актуальною є проблема передчасного старіння шкіри внаслідок надмірної інсоляції, у тому числі в солярії.

Підвищення онконастороженості та наявність сучасних методів лікування дозволили досягти тенденції до зниження смертності від меланоми у світі. Проте витрати на лікування 1 пацієнта із меланомою І-ІІ стадії сягають 12 тис. доларів США, а ІІІ-ІV стадії — перевищують 80 тис. доларів (O. Hallberg, O. Johansson, 2013). Проблемою залишається також неухильне прогресування захворювання приблизно у 20% пацієнтів із первинною меланомою. При цьому ризик метастазування залежить від товщини пухлини, звиразкування, мітотичного індексу, ступеня лімфоцитарної інфільтрації, віку, статі, анатомічної локалізації та біологічних особливостей меланоми, а виживаність, беззаперечно, залежить від стадії захворювання. Проте циркулюючі клітини злоякісної меланоми, відповідальні за метастатичне прогресування (мінімальна залишкова хвороба), виявляють у крові хворих навіть із І стадією меланоми.

Іншими формами мінімальної залишкової хвороби є преципітовані клітини у кістковому мозку та, особливо, мікрометастази у сигнальному лімфатичному вузлі (J.E. Gershenwald et al., 1999). Нині рутинне видалення лімфатичних вузлів виключене зі стандартів лікування меланоми, тому за відсутності клінічних проявів ураження регіонарних лімфатичних вузлів прийнято видаляти лише сторожовий вузол. D.L. Morton та співавт. (1989) описали процедуру виявлення та видалення сторожового лімфатичного вузла для визначення метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Сьогодні виявлення сторожового лімфатичного вузла при меланомі є обов'язковим.

Найбільше питань виникає при веденні пацієнтів з ІІІ стадією меланоми. Проведені дослідження демонструють залежність виживаності при ІІІ стадії меланоми шкіри від кількості та характеру ураження лімфатичних вузлів. Зокрема, категорія N1, при якій у процес залучений 1 лімфатичний вузол, поділяється на N1a (мікрометастази) та N1b (макрометастази). Категорія N2, при якій уражаються 2-3 вузли, окрім N2a (мікрометастази) та N2b (макрометастази) додатково включає N2c — транзиторні метастази, а категорія N3 передбачає залучення 4 і більше

лімфатичних вузлів. За класифікацією Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC) 8-ї версії, виділяють ІІІА, ІІІВ, ІІІС та ІІІD стадії меланоми.

Гетерогенність ІІІ стадії меланоми шкіри зумовлює актуальність застосування при ній ад'ювантної терапії (АТ). Виділяють 3 категорії пацієнтів, для яких рекомендоване проведення АТ: хворі із віддаленими метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах, у тому числі із мікрометастазами; пацієнти, товщина первинної пухлини у яких перевищує 3 мм, та хворі із виразковою формою меланоми.

Існують складні імунологічні патогенетичні механізми виникнення та лікування меланоми. Тканина меланоми часто є інфільтрованою CD8+ клітинами (J. Dinnes et al., 2018). До 2012 р. як імунну АТ при меланомі застосовували інтерферони, інтерлейкіни, левамизол, комбінацію з дакарбазином тощо. Проте метааналіз 25 клінічних досліджень з вивчення АТ при меланомі ІІ/ІІІ стадії показав неефективність наявних на той час схем. Неефективність АТ тривалий час була зумовлена відсутністю препаратів для лікування ІV стадії меланоми. Проте такі засоби з'явилися, і сьогодні основним препаратом для АТ при меланомі вважається інгібітор PD-1 пембролізумаб (Кітруда®, MSD).

До кінця ХХ століття з'явилися докази того, що імунна система може як стимулювати, так і гальмувати ріст пухлинної клітини. Вважається, що є 3 варіанти взаємодії між раковими й імунними клітинами: рівновага (equilibrium), елімінація (elimination) та вислизання (escape). Сформований пухлинами у процесі еволюції специфічний механізм вислизання від імунної відповіді дозволяє їм уникнути впливу найбільш агресивних клітин людського організму, здатних знищити пухлину впродовж 20 хвилин, — цитотоксичних Т-лімфоцитів. Таким чином, метою імунної АТ є не сама клітина, а Т-лімфоцити її мікрооточення.

У вересні 2020 р. на онлайн-конгресі European Society for Medical Oncology (ESMO) було представлено результати дослідження ІІІ фази EORTC1325-MG/KEYNOTE-054, які свідчать про ефективність використання препарату Кітруда® як АТ. Критеріями включення у це дослідження слугували гістологічно підтверджена радикально оперована меланома шкіри з метастазами у лімфатичних вузлах стадій ІІІА, ІІІВ, ІІІС (без транзиторних метастазів). Усім хворим за 13 тижнів до АТ виконували повну регіонарну лімфодисекцію. Загалом було залучено 1019 пацієнтів, яких рандомізували на 2 групи. Хворі однієї групи отримували 200 мг пембролізумабу через кожні 3 тижні впродовж року, а другої — плацебо у такому ж режимі. При медіані спостереження 3,5 року застосування пембролізумабу значно подовжувало безрецидивну виживаність (БРВ) у хворих із ІІІ стадією меланоми високого ризику. Так, у групі пембролізумабу БРВ склала 59,8 проти 41,4% у групі плацебо (відношення ризиків — 0,59; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,49-0,70; P<0,001). Результати виявились зіставними в усіх підгрупах хворих із стадіями ІІІА, ІІІВ, ІІІС згідно з 7-ю та 8-ю версіями класифікації AJCC та не залежали від статусу PD-L1 і наявності чи відсутності мутації BRAF (A. Eggermont et al., 2020).

Варто зазначити, що кількість імунозалежних побічних ефектів при терапії препаратом Кітруда® є значно меншою порівняно з терапією інгібіторами тирозинкіназ (BRAF та MEK; A. Eggermont et al., 2018; G.V. Long et al., 2017).

Таким чином, до факторів, які зумовлюють необхідність проведення АТ, належать Т-статус (тонка або зріла меланома), звиразкування, ураження лімфатичних вузлів (за 8-ю версією класифікації AJCC), дослідження

сигнального лімфатичного вузла, а статус BRAF та PD-L1 не впливають на проведення АТ.

Відкритою на сьогоднішній день залишається низка питань. Зокрема, що є метою АТ: збільшення БРВ чи загальної виживаності? Яка тактика може мати перевагу — ад'ювантна імунотерапія меланомою шкіри чи імунотерапія при рецидиві? Який режим АТ є ефективним у хворих із BRAF+ меланомою: подвійна комбінація анти-BRAF та анти-MEK препаратів чи все ж анти-PD-L1 терапія? Яка подальша тактика за умови прогресування хвороби на фоні АТ?

Отже, як говорив Гарольд Ф. Дворжак, рак є раною, яка ніколи не загоюється, тому видалення первинної пухлини не гарантує одужання, а проведення АТ може бути корисним для хворих.



Із доповіддю «Алгоритм ведення пацієнта: хірургічне та терапевтичне лікування» виступив клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD Максим Сергійович Єрмаков.

— Всі сучасні клінічні рекомендації щодо ведення хворих із меланомою базуються на настановах National Comprehensive Cancer Network (NCCN), які постійно оновлюються. Згідно з рекомендаціями NCCN, пацієнтам із ранніми стадіями меланоми, а саме 0 (*in situ*), ІА, ІВ та ІІ, за умови товщини пухлини <0,8 мм за Бреслоу та відсутності звиразкування, рекомендоване її широке висічення (після попередньої ексцизійної біопсії). При товщині меланоми від 0,8 до 1 мм, незалежно від наявності чи відсутності звиразкування, або при товщині пухлини <0,8 мм, але зі звиразкуванням рекомендоване проведення біопсії сигнального лімфатичного вузла для визначення поширеності захворювання. При відсутності залучення сигнального лімфатичного вузла рекомендована тактика спостереження. Якщо біопсія сигнального лімфатичного вузла показує його метастатичне ураження, проводиться радикальне видалення вузла під час або після первинної операції. При меланомі ІІІ стадії з ураженням лімфатичних вузлів виконується терапевтична лімфодисекція. При меланомі ІІІ стадії без ураження лімфатичних вузлів, але з наявністю мікросателітів і сателітних або транзиторних метастазів у разі їх резектабельності проводиться повне висічення з чистими краями. При відсутності ознак захворювання (no evidence of disease, NED) рекомендована системна терапія. Поверхневі меланоми (І-ІІ стадія, <1 мм за Бреслоу) видаляють із захопленням прилеглих здорових тканин на 1 см. Якщо меланома щільна, рубець, що залишився після попереднього висічення, або вся меланома, з якої було взято біоптат, підлягає видаленню з краєм резекції 1-2 см і висіченням підшкірної жирової клітковини до рівня фасції. У разі неможливості повного видалення сателітних метастазів і їх нерезектабельності перевагу надають системній терапії. При розвитку рецидивів у лімфатичних вузлах рекомендується проведення лімфодисекції (якщо не виконано раніше) або, якщо лімфодисекція попередньо виконана, а хвороба є резектабельною, — хірургічне лікування; при нерезектабельності призначають системну терапію.

Методом вибору в рамках системного лікування є імунотерапія. При наявності підтверджених мутацій V600 у гені BRAF та масивної симптоматичної хвороби рекомендована комбінована таргетна терапія інгібіторами BRAF і MEK.

Продовження на стор. 6.

Роль ад'ювантної терапії у сучасних підходах до лікування пацієнтів із меланомою шкіри

Продовження. Початок на стор. 5.

Іноді хірургічне лікування можливе й у разі метастазування, наприклад, якщо меланома поширилась лише в регіонарні лімфатичні вузли або у пацієнтів отримана хороша відповідь на імунотерапію чи таргетну терапію. Метастазектомія може бути варіантом лікування пацієнтів з ізольованими дистальними метастазами. У такому випадку хірургічне лікування передбачає R0 – резекцію з невеликими краями. Також хірургічне лікування можна використати як паліативну допомогу з метою зменшення впливу метастазів на якість життя хворих.

За даними AJCC, у пацієнтів з меланомою IIIA, IIIB та IIIC стадій рецидиви через 5 років виявляють у 35; 75 та 90% випадків відповідно, а 5-річна ЗВ становить 78; 59 та 40% відповідно. Саме тому у терапії пацієнтів із меланомою III стадії вагоме значення надається АТ.

Метою АТ є збільшення виживаності без рецидивів і метастазів, що було продемонстровано у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні III фази EORTC1325-MG/KEYNOTE-054. У нього були включені пацієнти з меланомою стадій IIIA, IIIB та IIIC із високим ризиком рецидиву після первинного хірургічного лікування. Первинною кінцевою точкою була БРВ у загальній популяції та у пацієнтів із PD-L1-позитивним статусом. У грудні 2017 р. опубліковано перший проміжний аналіз щодо первинних кінцевих точок і безпеки. Оскільки перший проміжний аналіз БРВ виявився позитивним, він і став останнім.

При оцінюванні ефективності було показано, що АТ пембролізумабом (Кітруда®) на 43% знижує ризик розвитку рецидивів у хворих із III стадією порівняно з плацебо: 12-місячна БРВ у групі пембролізумабу склала 75,4%, а в групі плацебо – 61%; 18-місячна БРВ у групі пембролізумабу дорівнювала 71,4%, а в групі плацебо – 53,2% (відношення ризиків 0,57; $p < 0,0001$). Ризик розвитку віддалених метастазів при медіані спостереження 18 міс у пацієнтів, які не отримували терапію пембролізумабом, склав 29,7%, а у групі пембролізумабу – 16,7%. Частота побічних ефектів 3-5 ступеня, пов'язаних із режимом лікування, склала 14,7% у групі пембролізумабу та 3,4% у групі плацебо. Найчастішими побічними ефектами були реакції з боку ендокринної системи (23,4% у групі пембролізумабу та 5,0% у групі плацебо). Саркоїдоз виникав у 1,4% пацієнтів групи пембролізумабу та не спостерігався у групі плацебо (A. Eggermont et al., 2018).

Якість життя пацієнтів (HRQoL) оцінювали за допомогою опитувальника C30 Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC QLQ-C30) за 6 тижнів до рандомізації та через кожні 12 тижнів упродовж 2 років після рандомізації. Базовий комплаєнс у групі монотерапії становив 93%, а на 96-му тижні – 64% (C. Coens et al., 2018).

На завершення виступу М.С. Єрмаков представив клінічний випадок із власної практики.

Клінічний випадок

Жінка, 50 років, звернулась із приводу пігментного невусу на лівій голміці.

У квітні 2017 р. проведена ексцизійна біопсія. За даними біопсії – нодулярна меланома без звиразування, 2,4 мм за Бреслоу, IV стадія за Кларком, 1,5 мітозу/мм² – стадія pT3a. У травні цього ж року було виконано резекцію з розширенням країв і досягненням R0, а у липні – біопсію сторожового лімфатичного вузла, який виявився без ознак ураження – pN0(0/1). Впродовж 2 років пацієнтка перебувала під спостереженням. У вересні 2019 р. після виявлення ознак пахвинної лімфаденопатії під час ультразвукового дослідження було виконано ексцизійну біопсію пахвинного лімфатичного вузла та виявлено метастазування меланоми без екстракапсулярного поширення. Ознак віддаленого метастазування шляхом позитронно-емісійної комп'ютерної томографії не виявлено. У грудні 2019 р. проведено терапевтичну пахвинно-стегнову лімфодисекцію та розпочато АТ пембролізумабом. На жовтень 2020 р. пацієнтка отримала 12 циклів АТ пембролізумабом (Кітруда®). Ознаки активної хвороби на сьогодні відсутні.



Василь Васильович Остафійчук, кандидат медичних наук

Підходи до лікування пацієнтів із метастатичною меланомою шкіри згідно з новими даними, представленими на цьогорічному віртуальному конгресі Європейської асоціації дерматоонкологів (EADO 2020), висвітлив онкохірург, співробітник відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, кандидат медичних наук

Василь Васильович Остафійчук. Незважаючи на наявні можливості лікування, від меланоми щорічно помирає 60 тис. людей у всьому світі. При цьому понад 19% осіб не переживає 5-річний поріг виживаності, а за даними більшості наукових статей і рандомізованих контрольованих досліджень, ця цифра не сягає навіть 15% (F. Bray, J. Ferlay et al., 2018). Останнім часом спектр лікування при метастатичній меланомі значно розширився. Так, до основного – хірургічного – методу поступово додалися променева терапія, хіміотерапія, а згодом і стереотаксична радіохірургія, яка свого часу була проривом у лікуванні хворих на меланому, зокрема із метастазами у головному мозку. Також з'явилися клінічні дослідження, присвячені таким методам лікування меланоми, як використання онколітичних вірусів.

Сьогодні включення пацієнтів у клінічні дослідження залишається пріоритетом, особливо для країн із низьким рівнем соціально-економічного розвитку, та дозволяє отримувати лікування за новітніми методами. Такими методами нині є імунотерапія, яка включає використання інгібіторів PD-1 (пембролізумаб – Кітруда® та ніволумаб) та CTLA4 (іпіліумаб), а також таргетна терапія з інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) як у монорежимі, так і в комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб).

Активация сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK), що виникає внаслідок мутації BRAF V600, зумовлює неконтрольовану проліферацію клітин і блокаду апоптозу. Дія інгібіторів BRAF- та MEK-кінази специфічно спрямована на блокування цього сигнального шляху на різних його етапах.

Іншим можливим варіантом лікування є імунотерапія, дія якої спрямована не на саму пухлину, а на клітини імунної системи. Відомо, що інактивація Т-клітин відбувається за рахунок експресії рецепторів CTLA-4 на поверхні Т-клітин після їх активації. CTLA-4 зв'язується із лігандом B7 на антигенпрезентуючих клітинах, пригнічуючи таким чином сигнали до ядра Т-клітин, і шляхом експресії PD-1 на поверхні Т-клітин далі зв'язується з лігандами PD-L1 або PD-L2 у пухлинній тканині (на імунокомпетентних і пухлинних клітинах). Таким чином, використання інгібіторів CTLA-4 та PD-1, так звана блокада контрольних точок, шляхом збільшення кількості Т-клітин сприяє стимуляції протипухлинної імунної відповіді.

Враховуючи вищезазначені факти, в останні роки стандарти лікування пацієнтів з метастатичною меланомою істотно змінилися. Відповідно до рекомендацій ESMO, алгоритм лікування пацієнтів з III неоперабельною та IV стадією меланоми за умови BRAF-позитивного статусу передбачає призначення інгібіторів BRAF/MEK-кіназ або імунотерапії. За неефективності першої лінії лікування з використанням інгібіторів BRAF/MEK-кіназ як друга лінія рекомендоване застосування імунотерапії та навпаки.

Варто зазначити, що використання таргетної терапії обмежене групою пацієнтів із виявленими мутаціями BRAF. Для решти хворих із метастатичною меланомою можливими на сьогодні варіантами лікування є імунотерапія та введення онколітичних вірусів. При неефективності цих методів слід розглядати можливість включення пацієнтів у клінічні дослідження із вивчення нових методів лікування.

За наявності неоперабельної меланоми III-IV стадії із мутацією гена RAS (NRAS) можливим варіантом лікування є імунотерапія, а при її неефективності – призначення інгібіторів MEK, c-kit тощо.

Схожими є і рекомендації NCCN, зокрема щодо імунотерапії та таргетної терапії як основних методів лікування пацієнтів із неоперабельною формою меланоми III-IV стадії. Проте у цих рекомендаціях у разі неефективності імунотерапії та таргетної терапії пропонується призначення високих доз інтерлейкіну, епілімумабу, а за наявності рідкісних форм мутацій, таких як c-kit, – використання іматинібу тощо.

На сьогодні встановлено, що мутація у кодоні V600 гена BRAF визначається приблизно у 38-43% пацієнтів із первинною меланомою та приблизно у 55% осіб із метастатичною меланомою (K.E. Hutchinson et al., 2013; O. Klein et al., 2013). У нещодавно проведених дослідженнях BRIM7 та coBRIM13 було доведено, що подвійне інгібування MEK та BRAF збільшує відповідь пухлини на лікування, загальну виживаність (ЗВ) і виживаність без прогресування (ВБП; P. Schummer et al., 2020).

У 2020 р. були представлені результати 5-річного спостереження, які підтвердили перевагу тривалої АТ дабрафенібом і траметинібом у хворих із меланомою III стадії з мутаціями V600E/K гена BRAF після хірургічного лікування. ЗВ у цій групі хворих становила 34%, а медіана ЗВ – 25,9 міс (C. Robert et al., 2019).

Згідно з наявними рекомендаціями, імунотерапія є стандартом лікування пацієнтів з неоперабельною меланомою III-IV стадії. У дослідженні KEYNOTE-001 при оцінюванні 5-річної виживаності на тлі терапії пембролізумабом (Кітруда®) об'єктивна відповідь (ОВ) була отримана у 41% пацієнтів, при цьому у не лікованих раніше осіб вона склала 52%. Контролю захворювання вдалося досягнути у 65% пацієнтів. П'ятирічна ЗВ досягла 34% у всіх хворих та 41% – у раніше не лікованих пацієнтів, а ВБП – 21% у всіх хворих і 29% у групі попередньо не лікованих пацієнтів.

Обнадійливим фактом є тривалість відповіді після припинення терапії пембролізумабом (Кітруда®). У більше ніж 90% пацієнтів, у яких досягнуто відповіді на лікування, клінічний ефект зберігається і на сьогодні (O. Hamid et al., 2019). У дослідженні KEYNOTE-006 така відповідь сягала 100%. П'ятирічна ЗВ була зіставна з такою у дослідженні KEYNOTE-001, зокрема медіана ЗВ склала 32,7 міс (95% ДІ 24,5-41,6), а для раніше не лікованих пацієнтів – 38,7 міс (95% ДІ 27,3-50,7). ОВ на лікування досягла 42%. Примітно, що у пацієнтів із прогресуванням хвороби після перших 4 курсів пембролізумабу при його подальшому застосуванні позитивна відповідь отримана у 72% осіб (C. Robert et al., 2019). Таким чином, відповідь на призначення імунотерапії наразі продовжує вивчатись.

Отже, пембролізумаб (Кітруда®) дозволяє досягти позитивної відповіді у 41% пацієнтів і контролю захворювання у 65%, а при використанні як першої лінії лікування – у 52 та 72% відповідно.

Частота повної відповіді при призначенні препарату Кітруда® в першій лінії терапії становить 17%. Кітруда® покращує ЗВ пацієнтів із метастатичною меланомою незалежно від лінії терапії. П'ятирічна ЗВ склала 34% при призначенні пембролізумабу (Кітруда®) незалежно від лінії терапії, а в першій лінії лікування – 41% у KEYNOTE-001 та 43% у KEYNOTE-006. У більшості пацієнтів відповідь зберігається після припинення терапії, а повторне призначення пембролізумабу у разі прогресування хвороби дозволяє досягти її контролю. При цьому небажані явища 3-4 ступеня розвиваються приблизно у 17% пацієнтів (O. Hamid et al., 2019; C. Robert et al., 2019).

Актуальним питанням є вивчення можливості застосування комбінації імунотерапії та таргетної терапії з метою досягнення швидшого та тривалішого ефекту. Наразі це питання аналізується у дослідженні KEYNOTE-022.

Пембролізумаб (Кітруда®) є революційним для онкології препаратом, який активно використовується при III та IV стадії меланоми.

Таким чином, індивідуальний підхід до пацієнта залишається необхідною складовою успішної терапії та сприяє мінімізації ризиків, що особливо важливо.

Підготувала Ольга Нестеровська



Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман**, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник**, д. мед. н., Національний інститут раку
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., Національний інститут раку

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

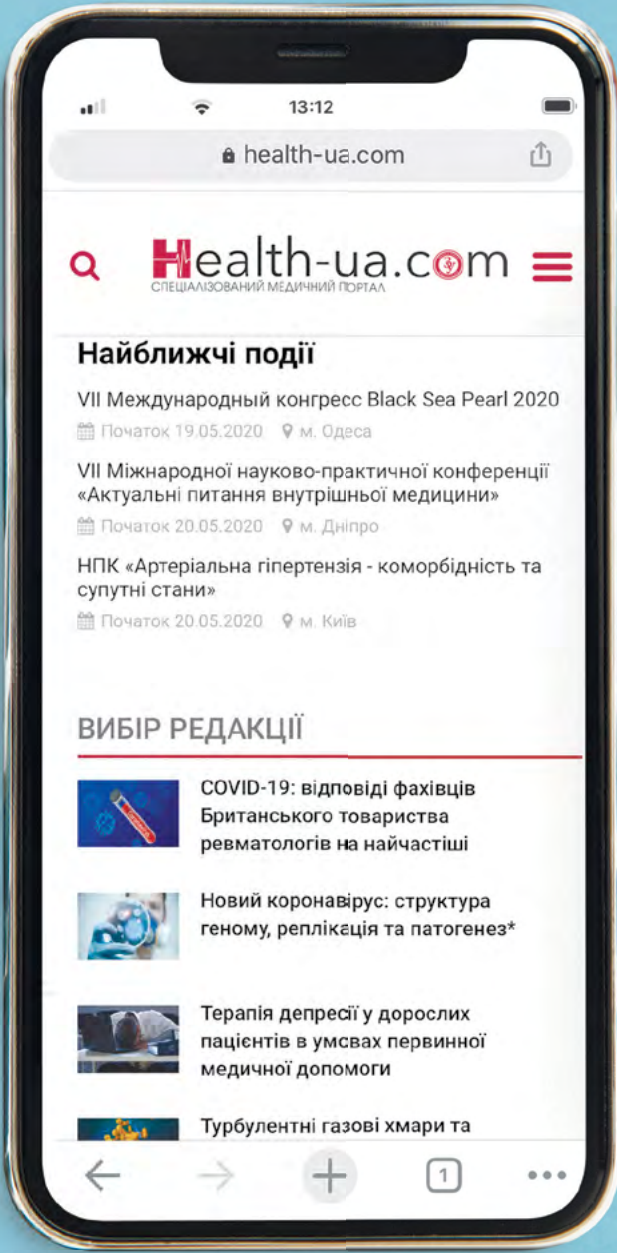
Редакція (044) 364-40-12
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати та розповсюдження ... (044) 364-40-28
Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11
Замовлення № 110012021.
Наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!





ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД* НАДБАННЯ МИНУЛОГО, ЩО ОСВІТЛЮЄ ШЛЯХ У МАЙБУТНЄ

Лікарський засіб Церезим® 400 ОД продемонстрував довгострокову ефективність, добре вивчений профіль безпеки і понад 20 років реального клінічного досвіду лікування хвороби Гоше.¹⁻³

Інформація про лікарський засіб Церезим® 400 ОД

Склад: діюча речовина: imiglucerase; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02. **Показання.** Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненейропатичного типу (тип 1) або хронічного нейропатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Обмежені дані (насамперед отримані зі спонтанних повідомлень та опублікованих оглядів) стосовно понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показують, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю за хворобою Гоше під час вагітності. **Годування груддю.** Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні препарату Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю. **Спосіб застосування та дози.** Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. **Дозування.** Дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні. **Побічні реакції.** Диспное, кашель, кропив'янка/ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, реакції підвищеної чутливості та інші побічні реакції (див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію надано скорочено. Повна інформація знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ 2205 від 31.10.2019.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ № 2205 від 31.10.2019.

2. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Am J Hematol. 2017;92(9):929-939. doi:10.1002/ajh.24801.

3. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016;11:37-47.

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 2205 від 31.10.2019.

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Медична лабораторія CSD: 10 років лідерства в патоморфології та сучасні перспективи розвитку	17
Безперервне навчання – обов'язок кожного лікаря О.О. Ковальов	26-28
Servier в онкології: доступність інновацій для українських пацієнтів	29

ОНКОЛОГІЯ

Сравнение бригаитиниба и кризотиниба у больных ALK+ немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших терапию по поводу распространенного заболевания Второй промежуточный анализ результатов исследования III фазы ALTA-1L D. Ross Camidge, Hye Ryun Kim, Myung-Ju Ahn и др.	21
Клінічна програма MONALEESA: огляд використання рибоциклібу в різних клінічних умовах D.A. Yardley.	37
Клінічні настанови ESMO щодо діагностики, лікування та спостереження пухлин із невідомим первинним вогнищем.	44-45

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Неінтервенційне тривале постреєстраційне дослідження з оцінювання безпеки застосування руксолітинібу при мієлофіброзі в умовах клінічної практики F. Barraco, R. Greil, R. Herbrecht та ін.	15-16
Терапія при дифузній В-великоклітинній лімфомі: досягнення та перспективи Я.А. Степанішина, І.А. Крячок, В. Осборн та ін.	18-19
Роль інгібіторів тирозинкінази Брутона у лікуванні пацієнтів з мантийноклітинною лімфомою С.О. Сівкович	22-23

ГЕМАТОЛОГІЯ

Тактика ведення дітей з імунною тромбоцитопенією: міжнародні стандарти та доказова база	33
Консенсусні рекомендації щодо використання препарату ФЕЙБА у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, яким мають бути проведені планові оперативні втручання S. Rangarajan, S. Austin, N.J. Goddard та ін.	39-40
Вроджені коагулопатії: сучасні погляди на діагностику та лікування О.В. Сташишин	41-43

ОНКОДЕРМАТОЛОГІЯ

Роль ад'ювантної терапії у сучасних підходах до лікування пацієнтів із меланою шкіри О.О. Ковальов, М.С. Єрмаков, В.В. Остафійчук.	5-6
--	-----

ОНКОУРОЛОГІЯ

Сучасні особливості діагностики та патогенетичного лікування місцево-поширеного та метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози О.А. Войленко, Р.М. Молчанов	12-13
Науково-практична конференція «Мовембер-2020» Рак передміхурової залози – UPDATE О.Е. Стаховський, М.В. Пікуль, С.В. Головка та ін.	34-35

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Шлях до біосимілярів при рідкісних захворюваннях – урок на прикладі хвороби Гоше Г. Дреліхман, Г. Кастанеда-Ернандес, М.Дж. Ар та ін.	10-11
Ozalys – делікатний догляд за шкірою та слизовими оболонками під час і після протипухлинного лікування.	24-25
Складне питання клінічної панкреатології – діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи На клінічному прикладі Л.С. Бабінець, І.М. Галабіцька, Г.О. Хомин.	30-31
Європейські рекомендації щодо первинної протигрибкової профілактики у дорослих пацієнтів онкогематологічного профілю J.A. Maertens, C. Girmenia, R.J. Bruggemann та ін.	46-47

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати
на 1 номер – **105 грн;**
на 6 місяців – **315 грн;**
на 12 місяців – **525 грн.**

Для редакційної передплати на видання необхідно:
♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:
р/р UA 063510050000026009643535200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28(29).
E-mail: podpiska@health-ua.com

Опери́мувач платі́жу: ТОВ «Рекла́мна аген́ція «Меди́чні виданн́я»	Код ЄДРПОУ 41031234	П/р UA 063510050000026009643535200	МФО: 351005
	Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»		
	Платник: П.І.Б.		
	Поштовий індекс та адреса платника		
Підпис платника	Дата «__» ____ 20__ р.	Вид платежу	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс – 37634)	Період	525,00
		12 місяців	
		(2021 р.)	
Опери́мувач платі́жу: ТОВ «Рекла́мна аген́ція «Меди́чні виданн́я»	Код ЄДРПОУ 41031234	П/р UA 063510050000026009643535200	МФО: 351005
	Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»		
	Платник: П.І.Б.		
	Поштовий індекс та адреса платника		
Підпис платника	Дата «__» ____ 20__ р.	Вид платежу	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс – 37634)	Період	525,00
		12 місяців	
		(2021 р.)	

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Г. Дреліхман, Г. Кастанеда-Ернандес, М. Дж. Ар, М. Драгоскі, Р. Гарсія, Г. Лі, С. Моїсєєв, М. Надері, Г. Розенбаум, І. Знідар, А.Ф. Зулуага, С. Фрейзенс, П.К. Містрі

Шлях до біосимілярів при рідкісних захворюваннях — урок на прикладі хвороби Гоше

Біосиміляр – це біотерапевтичний засіб, подібний до зареєстрованого референтного препарату (РП) за якістю, безпекою та ефективністю (табл. 1). Термін «біосиміляр» був введений в ужиток для біологічних препаратів, оскільки їх складність унеможливує виготовлення ідентичної копії. На противагу цьому генерик – це точна копія низькомолекулярного препарату з відомою хімічною структурою та сталою кількістю атомів. Враховуючи те, що термін дії патенту біопрепаратів закінчується, за допомогою біосимілярів можна розширити доступ до лікування та зменшити витрати.

Крім настанов, опублікованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [1] у 2009 р., розроблення біоподібних засобів жорстко регулюється Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) [2] та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) [3]. Ці організації вимагають, щоби подібність до РП була продемонстрована шляхом проведення всебічних досліджень порівняльності, у яких підтверджувалися б фармацевтична якість, біологічна активність, безпека (включаючи імуногенність) та ефективність.

У регіонах із ретельним регуляторним наглядом, таких як Європейський Союз (ЄС), США, а нещодавно і в Японії, Канаді та Австралії, розроблення настанов щодо виробництва біосимілярів сприяло збільшенню використання цих препаратів серед співробітників галузі охорони здоров'я. Однак впровадження таких настанов у Латинській Америці, Азії та країнах, що не входять до ЄС, залишається повільним. Історична відсутність регуляторного контролю в цих регіонах призвела до суперечливого схвалення так званих непорівнюваних біотерапевтичних препаратів (НБП), які не відповідають встановленим стандартам для затвердження біосимілярів. У цій статті ми представляємо досвід впровадження НБП у сферу лікування рідкісних захворювань, зокрема хвороби Гоше (ХГ), та розглядаємо більш широке їх значення в лікуванні рідкісних захворювань.

Непорівнювані біотерапевтичні препарати не є біосимілярами

Біосиміляри та НБП можуть відрізнятися від РП за різними важливими структурними й функціональними параметрами, включаючи профіль глікозилювання та чистоту. Однак, на відміну від біосимілярів, затвердження НБП (також відомих як біомімікринні засоби, або призначені копії) зазвичай відбувається за скороченими нормативними шляхами реєстрації, при цьому враховуються обмежені клінічні дані та дані про порівняння з РП. У такій ситуації ці відмінності можуть мати важливі наслідки для ефективності лікарських засобів і безпеки пацієнтів [4]. Наприклад, НБП рекомбінантних еритропоєтинів були пов'язані з несприятливими імунологічними ефектами, що призводять до істинної еритроцитарної аплазії [5]. Крім того, тоді як настанови ВООЗ, FDA та ЕМА щодо біосимілярів вимагають використання унікальної системи іменування, яка дозволяє лікарям розрізняти біосиміляр та його РП (табл. 1), скорочені нормативні шляхи реєстрації НБП можуть дозволити використовувати ту саму міжнародну непатентовану назву (МНН) для НБП та його РП. Це може спричинити плутанину щодо того, які саме лікарські засоби призначають співробітники галузі охорони здоров'я, і призвести до ненавмисної заміни препаратів та неточностей у повідомленнях про небажані явища. Фахівці зі сфери охорони здоров'я та пацієнти, особливо ті, що мають хронічні, прогресуючі захворювання з незворотними ускладненнями, такими як рідкісні генетичні захворювання, повинні знати, що НБП не слід розглядати як біосиміляри РП, якими вони лікуються.

Хвороба Гоше — приклад рідкісного захворювання

Хвороба Гоше — це рідкісна спадкова лізосомна хвороба накопичення, яка уражає 1 людину із 40 000–60 000 (залежно від етнічної належності) [6]. Причиною

Таблиця 1. Ключові відмінності між настановами ВООЗ, FDA та ЕМА щодо біосимілярів			
	ВООЗ [1]	FDA [2]	EMA [3]
Визначення	Біосиміляр слід порівнювати з РП, що зареєстрований за тією ж юрисдикцією	Американський біосиміляр слід порівнювати з РП, що зареєстрований у США	Біосиміляри ЄС слід порівнювати з РП, що зареєстровані в ЄС
Система умовних позначень ^a	Для ідентифікації РП слід використовувати стандартизовані МНН із суфіксом із чотирьох літер, щоб ідентифікувати його біосиміляр (наприклад, етанерцепт та етанерцепт-szzs)	Відповідно до настанов ВООЗ	Зпатентовані назви повинні давати можливість чітко розрізняти РП та його біосиміляри, не зазначаючи подібності (наприклад, РП для етанерцепту – Енбрел, а його біосиміляр – Бенепалі)
Взаємозамінність	Демонстрація взаємозамінності не потрібна	Взаємозамінність має бути продемонстрована в 1 клінічному дослідженні або більше, що включає 3 та більше переходів з біосиміляру на його РП	Демонстрація взаємозамінності не потрібна
Методики переходу з біосиміляру/РП	Немає конкретних рекомендацій; окремі держави-члени повинні розробляти власні методики	Слід звернутися до «Фіолетової книги» (вичерпний перелік біопрепаратів з інформацією про біоподібність та взаємозамінність)	Кожен біосиміляр унікальний; необхідно звернутися до настанов щодо конкретних молекул
МНН – міжнародна непатентована назва. ^aОкремі країни часто розробляють власні номенклатури.			

захворювання є біалельні мутації гена, що кодує лізосомну глюкоцереб्रोїдазу (GBA). ХГ характеризується накопиченням глюкозилцерамідів в макрофагах печінки, селезінки та кісткового мозку, що призводить до численних проявів, включаючи гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію, затримку росту та патологію скелета. Існує три типи ХГ; 2 та 3 типи ХГ можна відрізнити від 1 типу за наявністю ураження ЦНС. Хвороба Гоше — прогресуюче захворювання, яке зумовлює віддалені ускладнення, такі як остеонекроз і злоякісні новоутворення. Клінічні та рентгенологічні докази про різноманітні ураження кісток фіксують у більшості пацієнтів навіть за відсутності значних гематологічних і вісцеральних аномалій, що підкреслює гетерогенність проявів ХГ та необхідність тривалого моніторингу.

Хвороба Гоше 1 типу була першим захворюванням, яке успішно почали лікувати за допомогою ферментозамісної терапії (ФЗТ). Спочатку, в 1991 р., — за допомогою глюкоцереб्रोїдази, отриманої з плаценти (алглюцераза, Ceredase®, виробництва компанії

«Джензайм Корпорейшн», США), а з 1994 р. — за допомогою рекомбінантної глюкоцереб्रोїдази (іміглюцераза, Церезим® 400 ОД, виробництва компанії «Джензайм Корпорейшн», США¹). Окрім препарату Церезим® 400 ОД, на сьогодні доступні два інших препарати ФЗТ для лікування ХГ в США та/або в Європі: ВПРІВ² (велаглюцераза альфа, виробництва компанії «Шайер Фармасьютікалз Айленд Лтд», Ірландія, США) та Елелісо³ (таліглюцераза альфа, виробництва компанії «Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн», США). Наявні також два низькомолекулярні препарати субстрат-редукуючої терапії: Cerdelga® (еліглюстат, виробництва «Джензайм Корпорейшн», США) та Zavesca® (міглюстат, виробництва компанії Actelion Pharmaceuticals, США).

Для ефективності ФЗТ при ХГ потрібен селективний, опосередкований манозними рецепторами ендцитоз ферменту клітинами-мішенями. Таке селективне поглинання правильними клітинами залежить від вуглеводного профілю ферменту. Глюкоцереб्रोїдаза — це глікопротеїн, що має чотири ковалентно зв'язані

¹Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 2205 від 31.10.2019.

²Лікарський засіб ВПРІВ, порошок для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. UA/15706/01/01. Наказ МОЗ № 1194 від 29.05.2019.

³Лікарський засіб Елелісо, порошок ліофілізований для розчину для інфузій по 200 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. UA/14379/01/01. Наказ МОЗ № 91 від 17.01.2020.

олігосахаридні ланцюги, приєднані до бічних амінокислотних ланцюгів, з яких один олігосахарид є олігоманозою. Терапевтичне таргетування рекомбінантної GBA на наповнені глікозилцерамідом макрофаги залежить від рецептор-опосередкованого ендоцитозу через ці термінальні залишки манози. Однак GBA має й інші термінальні вуглеводні залишки, які розпізнають рецептори на інших типах клітин. Отже, з терапевтичної точки зору, відносний вміст термінальних залишків манози є важливою характеристикою якості ферменту, що визначає зв'язок між його структурою та функцією, а також потенційно модулює ефективність ФЗТ. На профіль глікозилювання рекомбінантних білків можуть впливати аспекти виробничого процесу (наприклад, клітинна лінія, в якій виробляється білок), деякі з яких призначені для модифікації таргетної доставки білка і тому є запатентованими [7]. Це враховується для затвердження біосимілярів, однак не враховується для затвердження НБП.

Окрім наявних нині препаратів ФЗТ для лікування ХГ ще три препарати ФЗТ були затверджені за межами США/ЄС із МНН іміглюцераза:

1) Abcertin® (виробництва компанії ISU Abxis, Південна Корея) на сьогодні зареєстрований для використання в таких країнах, як Південна Корея, Іран, Болівія та Казахстан на основі регуляторних шляхів реєстрації, що не відповідають вимогам ВООЗ щодо розроблення/затвердження біосиміляру (табл. 2);

2) Asbroder™ затверджений як засіб для лікування орфанних захворювань у Мексиці. Про препарат Asbroder™ немає жодних публікацій у науковій літературі, як і інформації про клінічні дослідження, однак діюча речовина як для препарату Asbroder™, так і для препарату Abcertin® виробляється компанією ISU Abxis. Незважаючи на використання однакової з препаратом Церезим® 400 ОД МНН, Asbroder™ не відповідає визначенню біосиміляру згідно з ВООЗ [8];

3) Glurazyme® (виробництва компанії Generium Pharmaceutical, РФ) нещодавно був затверджений у Росії відповідно до місцевих положень щодо біосимілярів і тому вважається взаємозамінним із його РП в РФ. Однак дані щодо цього продукту не опубліковано та не представлено.

Abcertin® був спочатку затверджений у Південній Кореї в 2012 р. згідно з національним регуляторним шляхом реєстрації, який дозволяв подавати дані ІІ фази вже після затвердження, а також не відповідав шляхам затвердження біосимілярів та інших засобів для лікування орфанних захворювань. Препарат було затверджено на основі результатів трьох клінічних досліджень: 5-денного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з підвищенням дози І фази за участю 24 здорових добровольців (NCT01881633); 24-тижневого проспективного відкритого дослідження з переходом (switch-over study) ІІ фази за участю одного дорослого і чотирьох дітей/підлітків з підтвердженою ХГ І типу, які раніше отримували лікарський засіб Церезим® 400 ОД; і 24-тижневого пост-реєстраційного дослідження ІІІ фази за участю 7 дітей, які раніше не отримували лікування, з ХГ І типу.

Дослідження, що забезпечують пряме порівняння з РП — препаратом Церезим® 400 ОД — фізико-хімічні, імунологічні або структурні дані, не представлені. Дослідження ІІІ фази, у яких би прямо порівнювали препарати Abcertin® і Церезим® 400 ОД (NCT01161914), було скасовано ще до набору добровольців.

Автори дослідження ІІ фази спочатку називали Abcertin® біосиміляром для лікарського засобу Церезим® 400 ОД [9]. Хоча відтоді вони змінили позиціонування препарату в поправці до своєї першої публікації, плутанина щодо точної природи препарату Abcertin® може зберігатися [10]. Це частково спричинене тим, що інструкція для медичного застосування цього засобу містить дані з безпеки й ефективності клінічних досліджень лікарського засобу Церезим® 400 ОД. У ній не вказано, що досвід не базується на клінічному застосуванні препарату Abcertin®, і частково тому, що виробник прийняв МНН іміглюцераза без дотримання настанов ВООЗ щодо іменування.

Як результат — працівники галузі охорони здоров'я та пацієнти можуть бути введені в оману, вважаючи, що різні препарати ФЗТ, які мають однакову МНН (в цьому випадку — іміглюцераза), є однаковими або біоподібними, такими, що характеризуються еквівалентними ефективністю та безпекою, а також що вони взаємозамінні. Потенційні наслідки можуть включати ненавмисний перехід і заміну одного препарату іншим, що спричиняє труднощі при оцінюванні профілю безпеки та створює ризик неточностей у повідомленнях про небажані явища для кожного препарату. Крім того, з огляду на прогресуючий характер захворювання, потенційні відмінності в клінічній користі для пацієнта можуть бути помітні лише після тривалого періоду лікування, особливо при ураженнях кісток.

Обговорення та заклик до дії

Недавній досвід затвердження для лікування ХГ НБП, які використовують ту саму МНН, спонукає до міркувань, які слід враховувати під час розроблення, отримання дозволу на реєстрацію та використання біосимілярів для лікування рідкісних захворювань (табл. 2). По-перше, існує невелика кількість генотипово та фенотипово відмінних пацієнтів, що мають такі рідкісні захворювання, як ХГ. Отже, клінічні дослідження повинні бути ретельно сплановані, щоб надати достатньо порівнянних даних для біосиміляру та його РП відповідно до настанов ЕМА, FDA або ВООЗ. По-друге, як і багато рідкісних захворювань, ХГ є хронічним прогресуючим захворюванням, яке може призвести до низки віддалених незворотних ускладнень, якщо не лікувати його оптимальним чином. Систематичний тривалий збір реальних доказів, який проводиться на основі Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше Міжнародної об'єднаної групи з питань хвороби Гоше (ICGG), продовжує висвітлювати природний перебіг цієї хвороби. Реєстр також покращив розуміння віддаленої ефективності терапії. Тривалий збір реальних даних має бути обов'язковим для будь-якого лікарського засобу, розробленого для лікування рідкісних захворювань. По-третє,

профілі глікозилювання повинні бути повністю охарактеризовані для всіх біопрепаратів, оскільки це може впливати на їхню імуногенність, ефективність, специфічну активність та біорозподіл [7]. Додатковим критичним фактором є використання унікального ідентифікатора іменування, який дає змогу розрізняти біологічні продукти для забезпечення відстежуваності, щоб уникнути плутанини на рівні призначення та відпуску, а також серед пацієнтів.

Існує нагальна потреба в удосконаленні навчання та підвищенні рівня обізнаності працівників галузі охорони здоров'я, котрі займаються лікуванням рідкісних захворювань, і пацієнтів із рідкісними захворюваннями щодо відмінностей між РП, біосимілярами та НБП, включаючи нормативні вимоги, термінологію та вимоги щодо тривалого моніторингу. Відповідальність за це лежить на промисловості, медичних товариствах/установах і групах захисту прав пацієнтів. Лікарі повинні пильно стежити за джерелами інформації про лікарські засоби та забезпечувати відповідність методів лікування пацієнтів світовим стандартам. Усі зацікавлені сторони, включаючи постачальників медичних послуг, пацієнтів, регуляторні органи та промисловість, мають надавати інформацію щодо встановлення та перегляду державної політики стосовно біосимілярів.

Регуляторні органи повинні наполягати на використанні прозорого маркування продукції та унікальної номенклатури для біопрепаратів, а також впроваджувати тривалий моніторинг ефективності та звітування з безпеки через бази даних спостережень і фармаконагляду. Виробники біосимілярів несуть відповідальність за надання та публікацію високоякісних даних, які демонструють схожість між пропонованим біосиміляром і його РП, а також забезпечують тривалий збір даних про реальну безпеку та ефективність. Без цього нагляду подальше впровадження НБП та/або використання тієї самої МНН може призвести до ризику інвалідизації, погіршення якості життя та, зрештою, збільшення витрат на лікування вразливих груп пацієнтів, у тому числі з прогресуючими рідкісними захворюваннями.

Таким чином, послідовне прийняття глобальних регуляторних стандартів (ВООЗ, FDA або ЕМА), включаючи унікальне найменування, терміново необхідне в усіх країнах для всіх без винятку біопрепаратів. Це потрібно для того, щоб усі НБП насправді були біосимілярами. Специфіка рідкісних захворювань та унікальні проблеми, пов'язані з розробленням біологічних засобів для лікування орфанних захворювань, можуть свідчити про необхідність створення конкретних настанов для біосимілярів щодо лікування рідкісних захворювань.

Література

1. World Health Organization. Regulatory Expectations and Risk Assessment for Biopharmaceutical Products 2014. https://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biopharmaceuticals_1st_PC_24_Jan_2014.pdf. Accessed June 2019.

2. United States Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry 2015. <https://www.fda.gov/media/82647/download>. Accessed June 2019.

3. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP/437/04 Rev 1. Guideline on similar biological medicinal products 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. Accessed June 2019.

4. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. IFPMA policy statement on non-comparable biopharmaceutical products 2014. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/02/Non-comparable_Biopharmaceutical_Products_English_02.pdf. Accessed June 2019.

5. Ebbers H.C., Crow S.A., Vulto A.G., Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilarity. *Nat Biotechnol.* 2012; 30: 1186-1190.

6. Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B. et al. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill Companies Inc; 2018: 146.

7. Sola R.J., Griebenow K. Glycosylation of therapeutic proteins: an effective strategy to optimize efficacy. *BioDrugs.* 2010; 24: 9-21.

8. Castaneda-Hernandez G., Carbajal-Rodriguez L., Ceron-Rodriguez M. et al. Are there biosimilar orphan drugs for Gaucher disease? An overview in Mexico. *GaBiJ.* 2019; 8: 1-5.

9. Lee B.H., Abdalla A.F., Choi J.H. et al. A multicenter, open-label, phase III study of Abcertin in Gaucher disease. *Medicine.* 2017; 96: e8492.

10. Choi J.H., Lee B.H., Ko J.M. et al. Erratum: A phase 2 multi-center, open-label, switch-over trial to evaluate the safety and efficacy of Abcertin® in patients with type 1 Gaucher disease. *JKorean MedSci.* 2015; 30: 1373.

Drelichman G. et al. The road to biosimilars in rare diseases — ongoing lessons from Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2019; 1-5. [Wileyonlinelibrary.com/journal/ajh](https://doi.org/10.1002/ajh.25701).

<https://doi.org/10.1002/ajh.25701>.

Стаття надрукована за підтримки
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».



Таблиця 2. Міркування щодо розроблення біосимілярів для лікування рідкісних захворювань: урок, засвоєний на прикладі ХГ	
Характеристика	Значення розроблення біосимілярів для лікування рідкісних захворювань
Кількість пацієнтів у клінічних дослідженнях	Набір достатньої кількості пацієнтів для клінічних досліджень/досліджень еквівалентності може бути утруднений у зв'язку з рідкісністю захворювання; для набору достатньої кількості пацієнтів може знадобитися багато часу
Тривалість клінічного дослідження/подальшого спостереження	Прогресивний характер генетичних розладів означає необхідність тривалого спостереження та збору доказів, потрібних для оцінювання тривалого впливу лікування на прояви, що з'являються пізніше
Популяція клінічних досліджень	Точні клінічні прояви та перебіг генетичних захворювань залежать від підтипу захворювання, віку дебюту захворювання, конкретної мутації та рівнів залишкової активності білка. Популяції повинні бути чітко визначені, щоб забезпечити порівняння даних між групами лікування та дослідженнями
Пряме порівняння з РП	Для демонстрації фармакологічної, токсикологічної та фармакокінетичної еквівалентності з РП необхідні аналітичні тести <i>in vitro</i> та доклінічні дослідження [1-3]
Молекулярна структура	Незначні зміни посттрансляційних модифікацій (наприклад, глікозилювання) унаслідок розбіжностей у виробничому процесі можуть мати значний вплив на фармакокінетику/фармакодинаміку, безпеку, імуногенність та ефективність; регуляторні органи повинні отримати структурні дані для всіх біосимілярів, щоб переконатися, що вони достатньо подібні з РП
Імунологічні дані та дані щодо безпеки тривалого застосування	Імуногенність та безпека повинні бути підтверджені в одному або декількох дослідженнях ІІІ фази, у яких брали участь пацієнти з принаймні одним відповідним показанням. Програми фармаконагляду для біосимілярів та програми для РП мають бути окремими

Сучасні особливості діагностики та патогенетичного лікування місцево-поширеного та метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози

27 листопада в режимі онлайн відбулася науково-практична конференція «Мовембер-2020» Рак передміхурової залози – UPDATE. Захід приурочено міжнародному проєкту боротьби з раком передміхурової залози Movember («Вусатий листопад», або «Вусопад»), що традиційно триває упродовж листопада із характерним відпусканням вусів з метою привернути увагу суспільства до питань чоловічого здоров'я, а саме – до раку простати та інших онкологічних захворювань.



У рамках конференції про особливості лікування місцево-поширеного та метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (мГЧРПЗ) розповів **провідний науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко.**

— Велика кількість пацієнтів з раком передміхурової залози (РПЗ) звертається за медичною допомогою на запущених стадіях раку, коли є метастази або місцево-поширений процес. За даними Американського онкологічного товариства (American Cancer Society, ACS) за 2020 р., у США РПЗ лідує за поширеністю серед усіх онкологічних захворювань у чоловічого населення та посідає друге місце за смертністю від злоякісних новоутворень. Для чоловіків імовірність захворіти на РПЗ упродовж життя становить 11,6% (1 із 9 осіб). Водночас, за даними ACS 2020 р., рання діагностика та сучасні методи лікування цієї патології дозволили збільшити 5-річну виживаність пацієнтів із неметастатичним РПЗ до 99%. Прогноз та наслідки РПЗ залежать від стадії захворювання та рівня диференціації ракових клітин на момент встановлення діагнозу. Усі пацієнти із РПЗ помирають від метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ (М. McNamara, 2018).

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урології (European Association of Urology, EAU) 2020 р., лікування мГЧРПЗ базується на виявленні метастазів з допомогою комп'ютерної томографії (КТ) й остеосцинтиграфії. Сьогодні активно вивчається роль у діагностиці РПЗ позитронно-емісійної КТ (ПЕТ-КТ) із використанням простатичного специфічного антигену (ПСА) (P. Cornford et al., 2020).

Стандартом лікування при мГЧРПЗ вже впродовж 50 років є гормональна терапія (ГТ), яка застосовується пожиттєво та не припиняється навіть після розвитку кастраційної резистентності. Більшість експертів надає перевагу у лікуванні мГЧРПЗ андрогенній депривації з використанням найдоступніших на сьогодні агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у поєднанні із коротким курсом антиандрогену I покоління або без нього (S. Gillesen, 2017). Моніторинг ефективності такої терапії зазвичай проводять шляхом вимірювання рівня тестостерону.

Кастраційним рівнем сироваткового тестостерону впродовж багатьох років вважався показник <50 нг/дл (або 1,7 нмоль/л). Проте, за даними EAU 2020 р., кращі результати спостерігаються при рівні тестостерону <20 нг/дл (0,7 нмоль/л). Проведені дослідження демонструють вищий рівень канцер-специфічної виживаності та триваліший термін відповіді на ГТ в осіб із нижчим рівнем тестостерону впродовж першого року ГТ (рис. 1; L. Klotz, 2015). Рекомендованою є рутинна оцінка рівня тестостерону через кожні 3–6 міс, при його недостатньому зниженні слід розглянути можливість переходу на інший аналог ГнРГ (агоніст чи антагоніст) або виконання хірургічної кастрації.

Одним із найбільш вивчених ГнРГ-агоністів є трипторелін (Диферелін®, Ipsen Pharma). Прийом препарату Диферелін® дозволяє знизити рівень тестостерону

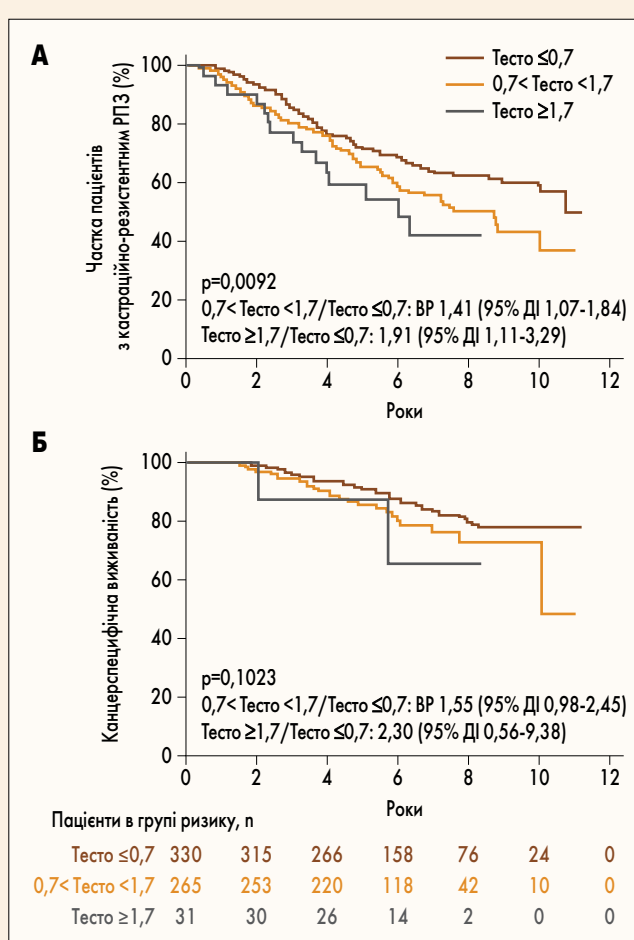


Рис. 1. Вплив зниження рівня тестостерону (Тесто) на виживаність пацієнтів з мГЧРПЗ

до <20 нг/дл у більш як 90% пацієнтів, що було продемонстровано у клінічних дослідженнях (Shim et al., 2019; N.D. Shore et al., 2016; J. Morote et al., 2007 тощо). Перевагою цього препарату є наявність 6-місячної форми, що, враховуючи пожиттєве лікування, робить його найбільш оптимальним та зручним у використанні.

Вагоме значення для контролю ефективності лікування має визначення вмісту ПСА. Зниження рівня ПСА <4 нг/мл через 7 міс на фоні андрогендеприваційної терапії (АДТ) впливає на загальну виживаність (ЗВ) пацієнтів. У дослідженні М. Hussain та співавт. (2006) продемонстровано, що при рівні ПСА <0,2 нг/мл медіана ЗВ досягає 75 міс, 0,2–4,0 нг/мл – 44 міс, а при >4 нг/мл – лише 13 міс.

Андрогенної депривації можна також досягти шляхом застосування медикаментозної чи хірургічної кастрації з одночасним блокуванням андрогенних рецепторів простати антиандрогенами, які пригнічують вплив негонадних андрогенів на клітини передміхурової залози – так звана максимальна андрогенна блокада (МАБ). Проте дані систематичних оглядів свідчать, що МАБ не має переваг у лікуванні пацієнтів із мГЧРПЗ порівняно з монотерапією агоністами ГнРГ та зумовлює виражені побічні ефекти. Саме тому сьогодні МАБ не є стандартом лікування хворих на мГЧРПЗ. Метааналіз 27 досліджень клінічної ефективності АДТ при її комбінуванні з антиандрогенами I покоління із включенням 8 тис. пацієнтів продемонстрував відсутність впливу вказаної комбінації

на виживаність пацієнтів. За даними Кокранівського систематичного огляду, монотерапія нестероїдними антиандрогенами є менш ефективною з точки зору ЗВ, клінічного прогресування та припинення терапії через виникнення побічних реакцій, ніж медикаментозна чи хірургічна кастрація (M. Kunath et al., 2014).

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (2020), медикаментозна та хірургічна кастрація є оптимальними й зіставними за ефективністю методами ГТ, а використання МАБ не забезпечує додаткової користі для пацієнтів із мГЧРПЗ. Однак призначення антиандрогенів можливе у пацієнтів з мГЧРПЗ, які мають високий ризик розвитку «феномену спалаху» пухлини (підвищення секреції лютеїнізуючого, фолікулоstimулюючого гормонів, тестостерону та дигідротестостерону) при монотерапії ГнРГ. У такому випадку терапія антиандрогенами має передувати або призначатись одночасно із ГнРГ та тривати щонайменше 7 днів. Монотерапія антиандрогенами є менш ефективною, ніж медикаментозна чи хірургічна кастрація, та не рекомендована.

Відомо що антагоністи ГнРГ знижують секрецію лютеїнізуючого, фолікулоstimулюючого гормонів і тестостерону без розвитку феномену спалаху. Проте проведений Sciarra та співавт. (2016) систематичний огляд не виявив значних відмінностей між групами агоністів та антагоністів ГнРГ і засвідчив необхідність проведення тривалішого дослідження й вивчення впливу на виживаність (A. Sciarra, 2016).

Дискусійними залишаються питання щодо застосування безперервної чи інтермітуючої та ранньої чи відстроченої ГТ.

У метааналізі 8 рандомізованих клінічних досліджень не виявлено різниці впливу на виживаність постійної чи інтермітуючої антиандрогенної ГТ, проте лише 3 із 8 досліджень були проведені із включенням пацієнтів із мГЧРПЗ (D. Brungs, 2014). На сьогодні немає чіткого визначення порогових рівнів ПСА, при яких АДТ може бути припинена чи має продовжуватись, та не отримано переконливих доказів того, що цей вид терапії сприяє подовженню часу до розвитку гормонорефрактерного РПЗ. Таким чином, на даному етапі перевага надається постійній ГТ.

Дані нового Кокранівського систематичного огляду (2019) підтвердили переваги застосування ранньої АДТ у пацієнтів із мГЧРПЗ. Було показано, що невідкладна ГТ, призначена відразу після встановлення діагнозу, сприяє збільшенню тривалості життя порівняно з відтермінованою терапією (M. Kunath et al., 2019).

Серед нових підходів до лікування РПЗ виділяють комбіновану терапію. У рандомізованих клінічних дослідженнях було встановлено, що поєднання тривалої ГТ із дистанційною променевою терапією (ДПТ) підвищує ЗВ у пацієнтів із місцево-поширеним гормоночутливим РПЗ порівняно з ГТ чи ДПТ у режимі монотерапії (P. Cornford et al., 2020).

Популяція пацієнтів із мГЧРПЗ є неоднорідною. Сьогодні пропонується низка прогностичних факторів для визначення об'єму метастатичних уражень при РПЗ. Зокрема, у дослідженні CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) як потенційний прогностичний фактор використовується об'єм пухлини. При

цьому критеріями великого об'єму метастатичного ураження є ≥ 4 метастазів у кістках із принаймні ≥ 1 метастатичним ураженням за межами хребта або наявність вісцеральних метастазів (C.J. Sweeney, 2015).

У клінічному дослідженні CHAARTED було продемонстровано, що призначення доцетакселу додатково до АДТ достовірно покращує медіану ЗВ у пацієнтів із мГЧРПЗ порівняно з монотерапією ГнРГ: 57,6 та 47,2 міс відповідно (рис. 2). Проте додавання доцетакселу підвищило ЗВ лише у пацієнтів із великим об'ємом метастазів, тоді як у осіб із малим об'ємом метастатичного ураження додавання доцетакселу не мало переваги над монотерапією ГнРГ. Аналогічні результати було отримано і в групі хворих із вперше виявленим мГЧРПЗ. Однак було встановлено, що додавання хіміотерапії до АДТ достовірно збільшує час до розвитку кастраційної рефрактерності в усіх групах хворих (C.E. Kyriakopoulos et al., 2018).

Результати клінічного дослідження III фази ARCHES показали, що додавання ензалутаміду до АДТ істотно знижує ризик метастатичного прогресування чи смерті у пацієнтів з мГЧРПЗ порівняно із застосуванням лише АДТ, включаючи хворих із малим об'ємом метастатичного ураження та/або після лікування доцетакселом (рис. 3; A.G. Armstrong et al., 2019).

У рандомізованому дослідженні III фази TITAN порівнювали ефективність апалутаміду з АДТ та лише АДТ для лікування пацієнтів із мГЧРПЗ. У цьому дослідженні було продемонстровано значне покращення виживаності без прогресування (ВБП; медіана ВБП не була досягнута у групі апалутаміду проти 22,1 міс у групі плацебо; відносний ризик – ВР – прогресування чи смерті 0,48; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,39-0,60; $p < 0,0001$) та ЗВ (медіана ЗВ не досягнута в обох групах; ВР смерті 0,67; 95% ДІ 0,51-0,89; $p < 0,0053$). Токсичність препарату була мінімальною (K.N. Chi et al., 2019).

У дослідженні STAMPEDE було продемонстровано достовірну перевагу комбінації абіратерону та преднізолону з АДТ порівняно з призначенням лише АДТ, що проявлялось збільшенням ЗВ у групах хворих із малим і великим об'ємом метастатичного ураження (A.P. Noyle et al., 2019). Сьогодні абіратерон і преднізон у комбінації із АДТ також входять до стандартів лікування пацієнтів із мГЧРПЗ.

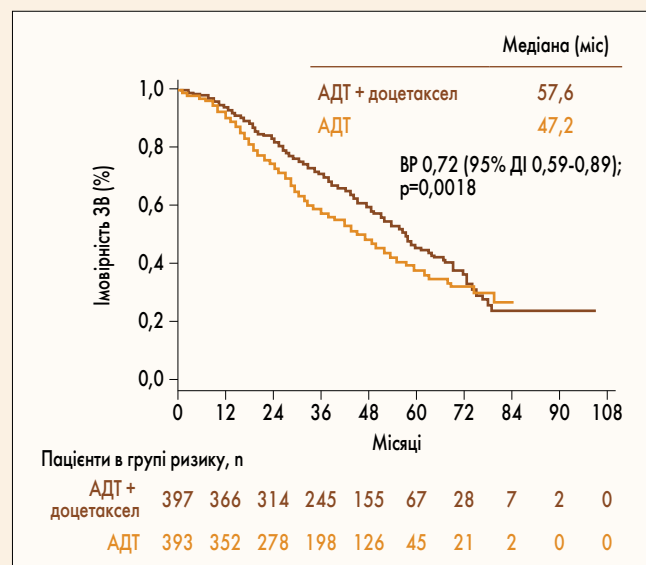


Рис. 2. ЗВ при АДТ у монорежимі та АДТ у поєднанні із хіміотерапією

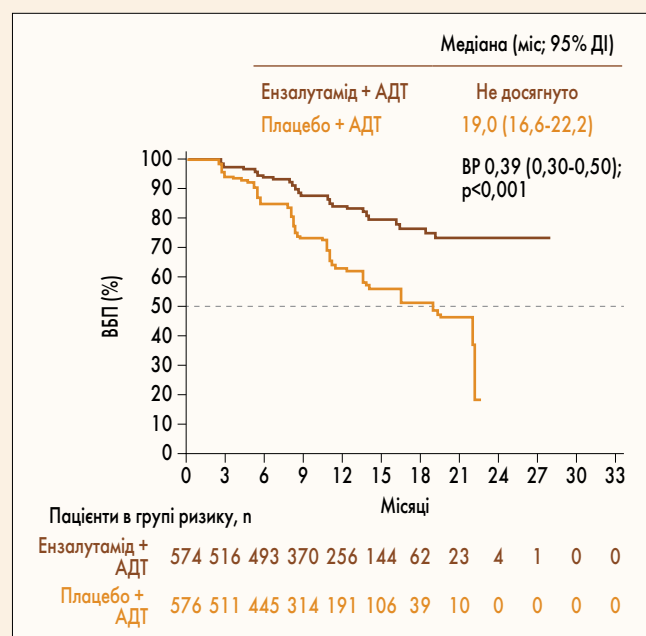


Рис. 3. Ефективність ензалутаміду у поєднанні із АДТ для лікування пацієнтів із мГЧРПЗ

Наразі очікуються результати дослідження PEASE-1. У ньому порівнюють групи пацієнтів, які отримують АДТ ± доцетаксел; АДТ + абіратерон з преднізолоном ± доцетаксел; АДТ + променеву терапію ± доцетаксел та АДТ + променеву терапію + абіратерон з преднізолоном ± доцетаксел. У 2022 р. очікуються результати дослідження ARASENS, у якому вивчають ефективність застосування даролутаміду у поєднанні з АДТ, а більш далекими перспективними напрямками досліджень є вивчення інгібіторів контрольних точок (ніволумаб, пембролізумаб та іпіліумаб) у цієї категорії хворих.

Таким чином, згідно з рекомендаціями EAU (2020), першою лінією терапії пацієнтів з мГЧРПЗ є негайне призначення АДТ з метою зменшення симптомів і зниження ризику потенційно серйозних наслідків метастатичного ураження, таких як компресія спинного мозку, патологічні переломи та обструкція сечоводу. Агоністи ГнРГ (Диферелін®) є стандартом ГТ при РПЗ. Прийом цих препаратів супроводжується мінімальною кількістю побічних ефектів, характеризується хорошою переносимістю та високою ефективністю, особливо у пацієнтів із загрозою компресії спинного мозку та обструкції сечового міхура.



Із доповіддю «Роль контролю рівня тестостерону у патогенетичному лікуванні РПЗ» виступив професор кафедри хірургії № 1 Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук Роберт Миколайович Молчанов.

– Андрогенна депривація може бути досягнута за допомогою пригнічення секреції андрогенів яєчок

або блокування дії циркулюючих андрогенів на рівні їх рецепторів. Ці два способи можна поєднати з метою досягнення повної (максимальної, загальної) андрогенної блокади – МАБ. На сучасному етапі розвитку онкоурології АДТ рекомендована як основна чи додаткова терапія у пацієнтів із III та IV стадією РПЗ за наявності метастазів або без них і пацієнтів із кастраційно-резистентним РПЗ. За необхідності ГТ впродовж 6 міс може бути використана при РПЗ I та II стадій як ад'ювантна терапія у хворих із поганим прогнозом (N. Mottet et al., 2019).

Таким чином, АДТ є основою лікування поширеного та стандартом лікування метастатичного РПЗ. Основними препаратами для ГТ РПЗ на сучасному етапі є ГнРГ.

Отже, андрогенної депривації можна досягти шляхом хірургічної кастрації, використання агоністів або антагоністів ГнРГ, естрогенів та антиандрогенів. Дія цих препаратів спрямована на основні ланки шляху передачі стимулюючого андрогенного сигналу – мішені протипухлинної терапії при РПЗ.

Сьогодні в умовах традиційного лікування метастатичного РПЗ рівень пригнічення тестостерону відіграє вагомий роль у прогнозуванні відповіді на АДТ. Сучасні технології дозволяють виявляти концентрацію тестостерону, нижчу за традиційні < 50 нг/дл (або 1,7 нмоль/л). Таким чином, хірургічний рівень тестостерону становить 15 нг/мл (або 0,5 нмоль/л), порогом ефективності вважається рівень 32 нг/дл (або 1,1 нмоль/л), а рівнем, рекомендованим стандартами, є < 20 нг/дл (0,7 нмоль/л; N. Mottet et al., 2015; J. Morote et al., 2007; S. Dason et al., 2013; N. Mottet et al., 2016).

Середня концентрація тестостерону після білатеральної орхіектомії становить 15 нг/дл, що значно нижче за історичний показник 50 нг/дл (M.G. Oefelein et al., 2000). Проте окрім тотальної існує субкапсулярна орхіектомія, проведення якої також дозволяє досягти кастраційного рівня тестостерону, але у цьому випадку йдеться про рівень тестостерону < 50 нг/дл. Зокрема, при порівнянні показників тестостерону при медикаментозній і хірургічній (субкапсулярна орхіектомія) кастрації у дослідженні P.V. Ostergren та співавт. (2016), рівень тестостерону був вищим в оперованих пацієнтів через 12 тижнів після операції, і ця різниця зберігалась значущо протягом 24 тижнів. Це підтверджує меншу ефективність пригнічення тестостерону при проведенні субкапсулярної орхіектомії порівняно з медикаментозною кастрацією (P.V. Ostergren et al., 2016).

Як зазначалося, зниження кастраційного рівня тестостерону впливає на збільшення тривалості ВБП. Опубліковані Morote та співавт. (2007) дані свідчать про прискорення прогресування РПЗ до кастраційно-резистентної стадії у разі недосягнення рівня тестостерону < 20 нг/дл на тлі терапії агоністами ГнРГ. Окрім цього,

дослідники відмітили також пришвидшення розвитку кастраційно-резистентної стадії при рівні тестостерону > 32 нг/дл та навпаки – подовження часу до її настання на 4 роки при рівні < 32 нг/дл (J. Morote et al., 2007). Подібні дані були отримані й у дослідженні P. Perachino та співавт. (2009): рівень тестостерону через 6 міс ГТ був вагомим фактором розвитку кастраційної резистентності (P. Perachino et al., 2009). Поріг 32 нг/дл також використовувався у дослідженні S. Dason та співавт. (2013) як такий, що впливає на час до розвитку кастраційно-резистентної стадії.

У дослідженні T. Pickles та співавт. (2012) 2196 пацієнтів отримували агоніст ГнРГ під час та після променевої терапії. При цьому ризик підвищення рівня тестостерону $> 1,1$ нмоль/л спостерігався у 6,6% пацієнтів, $> 1,7$ нмоль/л – у 3,4%, а повторне підвищення – у 16,0% пацієнтів (рис. 4).

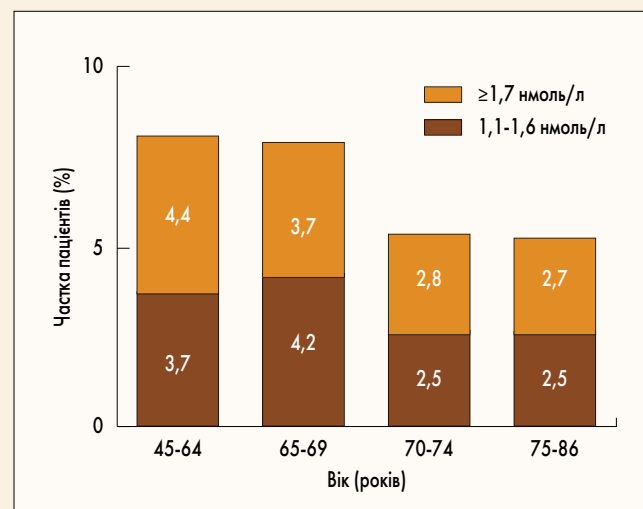


Рис. 4. Вплив рівня тестостерону на ВБП після ДПТ у комбінації з АДТ

Також варто зазначити, що молодший вік хворих (< 70 років) був фактором ризику підвищення рівня тестостерону під час АДТ (T. Pickles et al., 2012).

Отже, вищенаведені результати досліджень показують, що рівень тестостерону у хворих, що отримують АДТ, є потужним прогностичним фактором розвитку мГЧРПЗ.

За даними M. Shim та співавт. (2019), отриманими при проведенні ретроспективного аналізу історій хвороб 125 пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним РПЗ, після 9 міс застосування агоністів ГнРГ найнижчий рівень тестостерону відзначали при лікуванні триптореліном (Диферелін®), лейпрореліном і гозереліном забезпечували нижчу ефективність ($p = 0,001$; рис. 5).

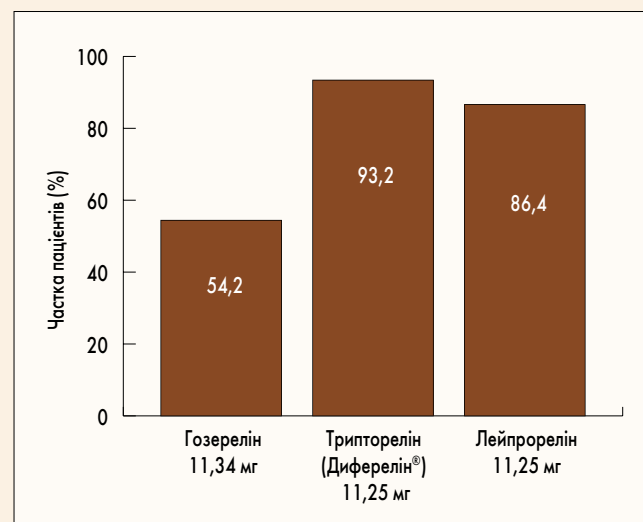


Рис. 5. Частка пацієнтів із кастраційним рівнем тестостерону < 10 нг/мл через 9 міс терапії ГнРГ

При виборі препаратів для АДТ важливо враховувати їх різні властивості. Зокрема, це температура зберігання, готовність лікарського засобу до негайного вживання, спосіб введення (підшкірно чи внутрішньом'язово).

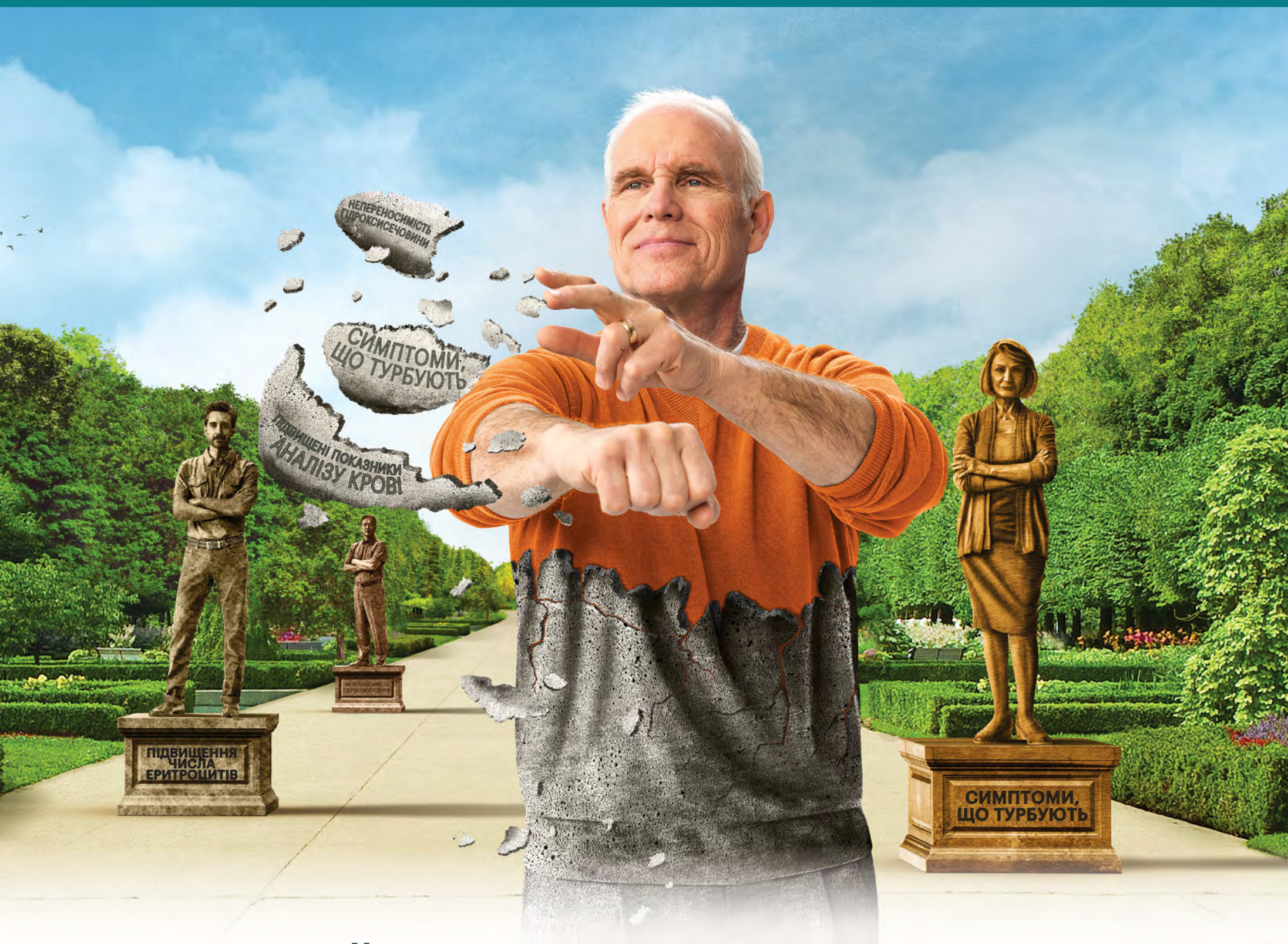
Одним із найкраще вивчених агоністів ГнРГ є Диферелін® (трипторелін). Диферелін® показаний при місцево-поширеному та метастатичному РПЗ як монотерапія або як супутня та ад'ювантна терапія у поєднанні з променевою терапією.

Диферелін® випускається у флаконах у формі порошку для приготування суспензії для внутрішньом'язового введення. Моніторинг ефективності терапії можна проводити шляхом вимірювання рівня тестостерону в сироватці крові та ПСА.

Підготувала Ольга Нестеровська

ДЖАКАВІ® затверджений

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини¹



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії^{2, 3}

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітиніб

ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** Діюча речовина ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Мієлофіброз. Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії. *Істинна поліцитемія.* Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм³ і 200 000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200 000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм³ і 100 000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Регістраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

Література. 1. Інструкція з медичного застосування препарату. 2. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435. 3. www.jakavi.com

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів. Інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua. Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

UA/JAK/03.2020/03/32803

F. Barraco, R. Greil, R. Herbrecht та ін.

Неінтервенційне тривале постреєстраційне дослідження з оцінювання безпеки застосування руксолітинібу при мієлофіброзі в умовах клінічної практики

Мієлофіброз (МФ), істинна поліцитемія (ІП) та есенціальна тромбоцитемія – три основні підкатегорії класичних мієлопроліферативних захворювань без філадельфійської хромосоми [1-4]. МФ є прогресуючою патологією клональних стовбурових клітин, яка переважно характеризується фіброзом кісткового мозку, а також цитопенією у периферичній крові й екстрамедулярним гемопоезом [5-7]. До яскравих клінічних симптомів МФ належать сплено- та гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія та тяжкі системні симптоми (втомлюваність, свербіж, зниження маси тіла, лихоманка, нічна пітливість і біль у кістках) [5-7]. Смертність пацієнтів з МФ в основному пов'язана з трансформацією захворювання у гострий мієлолейкоз (ГМЛ), інфекціями та тромбогеморагічними подіями [5, 8].

Патогенез МФ переважно асоційований із дисрегуляцією у системі передачі сигналів за участю янус-кіназ (JAK) та сигнального шляху активатора транскрипції (STAT). У більшості пацієнтів зміна передачі сигналів шляхом JAK-STAT виражається однією з таких трьох поширених драйверних мутацій: JAK2 V617F (наявна приблизно у 60% пацієнтів), CALR (приблизно у 30% хворих) і MPL (приблизно у 8% пацієнтів).

Пероральний інгібітор JAK руксолітиніб був схвалений для лікування пацієнтів з МФ із груп проміжного та високого ризику на підставі результатів опорних реєстраційних досліджень – COMFORT I (n=309; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT00952289) та COMFORT II (n=219; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT00934544) [9-11].

Остаточний аналіз результатів цих досліджень підтвердив, що досягнуті на тлі лікування руксолітинібом клінічні та симптоматичні переваги були стійкими, що підтримує його застосування як ефективного варіанта тривалого лікування без неочікуваних побічних явищ [12, 13]. У переглянуті рекомендації з лікування, видані Європейською асоціацією боротьби з лейкозами (ELN), руксолітиніб включений у першу лінію терапії при асоційованій з МФ спленомегалії у пацієнтів із захворюванням проміжного-2 або високого ризику [14].

Рекомендації Міжнародної конференції з гармонізації щодо планування фармаконагляду (прийняті у Європейському Союзі (ЄС) у листопаді 2005 р.) вимагають подання плану керування ризиками як складової частини заявки на реєстрацію у ЄС інноваційного лікарського засобу, а також оцінювання проблем з безпеки під час застосування препарату в умовах клінічної практики [15].

На момент подання заявки на реєстрацію руксолітинібу у ЄС значна кількість пацієнтів (589, що еквівалентно 622 пацієнто-рокам впливу) вже отримували руксолітиніб у клінічних дослідженнях. Однак даних щодо постреєстраційного впливу препарату не вистачало, що зумовило укладання угоди з Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) про проведення постреєстраційного дослідження з оцінювання безпеки PASS [16, 17]. У цій публікації представлені результати вказаного дослідження руксолітинібу у пацієнтів з МФ.

Пацієнти та методи

Неінтервенційне обсерваційне дослідження PASS проводилося в умовах клінічної практики відповідно до Правил контролю за лікарськими засобами ЄС (том 9a) з метою оцінювання даних про безпеку тривалого прийому руксолітинібу пацієнтами з МФ.

Популяція пацієнтів

У це дослідження могли бути включені дорослі пацієнти з первинним або вторинним МФ. Діагноз первинного МФ встановлювали на підставі критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [1, 2, 4], а вторинного МФ (що розвинувся після ІП або есенціальної тромбоцитемії) – за критеріями Міжнародної робочої групи з вивчення та лікування мієлофіброзу [18]. З дослідження виключали пацієнтів, що не надали інформованої згоди на участь у ньому або одночасно брали участь в експериментальному дослідженні з вивчення руксолітинібу чи іншого інгібітора JAK. Допускалася участь у дослідженні осіб, які раніше отримували лікування руксолітинібом у рамках програми індивідуального забезпечення або були включені у дослідження розширеного доступу (JUMP; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT01493414) та переведені на прийом комерційно доступного препарату.

Дизайн дослідження

Дослідження становило проспективний багатоцентровий міжнародний реєстр даних про пацієнтів з МФ, які

застосовували або не застосовували руксолітиніб. Дослідницькі центри (країни ЄС: Австрія, Франція, Німеччина, Італія та Нідерланди, а також Швейцарія та Велика Британія) були визначені у співробітництві з ELN (на підставі інформації з Європейського реєстру). Перед включенням пацієнтів у дослідження воно було схвалене експертними радами відповідних установ і проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Це дослідження відповідало критеріям Європейської мережі центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду (ENCePP No. 3296) та Кодексу правил ENCePP (EMA, 2010) [32].

Оцінки

Первинна мета цього дослідження полягала в оцінюванні безпеки тривалого лікування руксолітинібом пацієнтів з МФ, котрі отримували препарат відповідно до інструкції для його медичного застосування. Первинними кінцевими точками були частота небажаних реакцій на препарат (НРП) і частота серйозних небажаних явищ (СНЯ). Вторинна мета дослідження полягала у тому, щоб оцінити частоту та наслідки явищ, котрі становлять особливий інтерес (ЯСОІ): зокрема, кровотеч, тяжких та опортуністичних інфекцій, розвитку другого первинного злоякісного новоутворення (ДПЗН) та смерті від будь-яких причин.

Аналіз даних

Статистичний аналіз виконували після того, як останній пацієнт завершив 3-річну участь у дослідженні або припинив її раніше (остаточна дата припинення поповнення бази даних 5 липня 2018 р.). На підставі статусу впливу руксолітинібу на момент включення у дослідження пацієнти були згруповані у такі когорти для аналізу:

- переважні користувачі (короткочасний прийом препарату (<6 міс) та тривале застосування (≥6 міс));
- нові користувачі, які раніше не отримували руксолітинібу (терапія руксолітинібом була розпочата після включення у дослідження);
- пацієнти, що не зазнали впливу руксолітинібу (не отримували лікування руксолітинібом при включенні у дослідження);
- пацієнти, переведені на прийом руксолітинібу (підгрупа пацієнтів, що не зазнали впливу руксолітинібу, але почали приймати його під час дослідження за рішенням дослідника).

Частота небажаних явищ (НЯ) була узагальнена згідно з системно-органими класами та термінами переважно застосування з використанням Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA) у версії 21.0 (<https://www.meddra.org/>). Дані про НЯ, що виникали при застосуванні руксолітинібу до включення у дослідження, не збиралися та не аналізувалися.

Результати

Характеристики пацієнтів

Загалом у це дослідження було включено 462 пацієнти: переважні користувачі – 260, нові користувачі – 32, пацієнти, що не зазнали впливу руксолітинібу, – 170 (включаючи пацієнтів, згодом переведених на прийом руксолітинібу, n=57). Частка пацієнтів з первинним і вторинним МФ у когорті переважних користувачів була зів'язною (51,2 порівняно з 48,1%). Однак у когорті, котра не отримувала руксолітинібу, частка пацієнтів з первинним МФ була більшою, ніж із вторинним МФ (70,6 порівняно з 28,2%). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо тяжкості МФ (пацієнти з МФ низького/проміжного-1 ризику порівняно з МФ проміжного-2/високого ризику:

когорта переважних користувачів – 47,7 порівняно з 51,5%; когорта пацієнтів, які не зазнали впливу руксолітинібу, – 61,2 порівняно з 38,3%).

Основною причиною припинення участі у дослідженні в усіх когортах пацієнтів було настання смерті; другою за частотою причиною вибуття були адміністративні проблеми.

Дозування та вплив препарату

В усіх когортах медіана тривалості участі в дослідженні була зів'язною (близько 30-36 міс), і лише незначна кількість пацієнтів (близько 2-9%) брали участь у дослідженні протягом <6 міс. Медіана тривалості прийому препарату становила 26,1 міс у когорті нових користувачів та 20,3 міс – у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу згодом (при тривалому застосуванні – 33,8 міс, при короткочасному прийомі – 27,8 міс). Медіана кумулятивної дози виявилася найвищою у когорті переважних користувачів (20 477,5 мг; при тривалому застосуванні – 22 200 мг, при короткочасному прийомі – 15 160 мг); за ними слідували когорти нових користувачів (15 755 мг) та пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (12 110 мг).

Про зниження дози препарату повідомлялося приблизно у половини пацієнтів, тоді як про переривання прийому препарату повідомляла порівняно менша кількість пацієнтів в усіх когортах (близько 22-39%). Основною причиною зниження дози та переривання прийому препарату було рішення лікаря, другою за частотою причиною – виникнення НРП.

Безпека

НРП, про які найчастіше повідомлялося в усіх когортах, включали тромбоцитопенію, анемію, носову кровотечу, інфекцію сечових шляхів та оперізуючий герпес. Скоригована за впливом препарату частота НРП (на 100 пацієнто-років) була зів'язною у когортах нових користувачів і переважних користувачів (19,3 та 19,6 відповідно); однак вища їх частота відзначалася у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (33,4). Частота тромбоцитопенії й анемії виявилася найвищою у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (10,8 та 10,8 відповідно), за нею слідувала когорта нових користувачів (5,9 та 8,9 відповідно) та когорта переважних користувачів (5,3 та 3,8 відповідно). Більшість інших НРП характеризувалася частотою ≤1 випадку на 100 пацієнто-років в усіх когортах.

СНЯ, про які повідомлялося найчастіше, були анемія, пневмонія, загальне порушення фізичного стану, сепсис і смерть. Скоригована за впливом частота СНЯ (на 100 пацієнто-років) була зів'язною у когорті нових користувачів та когорті переважних користувачів (25,2 та 25,0), тоді як у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу, вона була дещо вищою (29,1).

У дослідженні також були проаналізовані ЯСОІ, що виникали під час лікування: кровотечі, тяжкі та опортуністичні інфекції, ДПЗН і смерть внаслідок будь-яких причин.

Скоригована за впливом препарату частота кровотеч (на 100 пацієнто-років) була трохи вищою в когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (21,6), за нею слідували когорти переважних користувачів (16,3; при тривалому застосуванні – 16,0; при короткочасному прийомі – 17,4), нових користувачів (14,8) і пацієнтів, котрі не зазнали впливу препарату (12,2). Найпоширенішими явищами, пов'язаними з кровотечами, були поява синців та інші геморагічні прояви.

Скоригована за впливом препарату частота (на 100 пацієнто-років) тяжких та опортуністичних інфекцій була вищою у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (34,5); за нею слідували когорти нових користувачів (31,1), переважних користувачів (25,3; при тривалому застосуванні – 26,3; при короткочасному прийомі – 22,6) і пацієнтів, котрі не зазнали впливу препарату (15,6). Найчастішими інфекціями у цій категорії виявилися пневмонія, інфекції сечових шляхів, сепсис та оперізуючий герпес.

Продовження на стор. 16.

Неінтервенційне тривале постреєстраційне дослідження з оцінювання безпеки застосування руксолітинібу при мієлофіброзі в умовах клінічної практики

Продовження. Початок на стор. 15.

Будь-яке злоякісне новоутворення, про діагностування якого вперше повідомлялося під час дослідження, розглядалося як ДПЗН. У подальшому ДПЗН додатково класифікували на солідні пухлини (немеланомний рак шкіри — НМРШ — та інші солідні пухлини) і гематологічні злоякісні новоутворення (ГМЛ й інші гемобластози). Скоригована за впливом препарату частота (на 100 пацієнто-років) виникнення ДПЗН була вищою у когорті переважних користувачів (10,1; при тривалому застосуванні — 10,6; при короткочасному прийомі — 8,7), за нею слідували когорти пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (8,6), когорти нових користувачів (7,4) і пацієнтів, котрі не отримували препарат (3,7).

Для оцінювання різниці тривалості лікування руксолітинібом і дисбалансу початкових характеристик пацієнтів або інших факторів ризику (попереднє злоякісне новоутворення), які можуть впливати на розвиток ДПЗН, був виконаний пошуковий багатофакторний аналіз моделі регресії Кокса з визначення часу до виникнення першого ДПЗН. Цей аналіз виявив, що окрім віку та статі, тип МФ (підвищений ризик для МФ, що розвивається після ІП) та злоякісне новоутворення в анамнезі (особливо попередній НМРШ) були важливими факторами ризику розвитку НМРШ як другого злоякісного новоутворення (відношення ризиків — ВР — 1,19; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,87-1,61; $P=0,273$). Руксолітиніб не чинив впливу на ризик розвитку інших солідних пухлин або інших гематологічних злоякісних новоутворень. Для цих категорій захворювань попереднє або супутнє лікування гідроксисечовиною корелювало з підвищеним ризиком розвитку ДПЗН (будь-яких злоякісних новоутворень, за винятком НМРШ або ГМЛ: ВР 0,95; 95% ДІ 0,72-1,27; $P=0,741$).

Усього було повідомлено лише про 5 випадків розвитку лімфом (включених до підгрупи інших гематологічних злоякісних новоутворень); всі вони були виявлені у когорті переважних користувачів. Про виявлення дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми повідомлялося у двох пацієнтів з когорти короткочасного прийому та в одного пацієнта з когорти тривалого застосування, тоді як про діагностування В-клітинної дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми та грибоподібного мікозу — в одного пацієнта з когорти тривалого застосування руксолітинібу.

Про випадки смерті з будь-якої причини (ЯСОІ) повідомлялося у 67 (25,9%) пацієнтів когорти переважних користувачів (при тривалому застосуванні — 27,2%, при короткочасному прийомі — 22,8%), у 32 (19,2%) пацієнтів із когорти, яка не зазнала впливу препарату, у 12 (21,1%) пацієнтів когорти переведення на прийом руксолітинібу та у 7 (21,9%) пацієнтів когорти нових користувачів.

Частота виникнення НЯ, пов'язаних із лікуванням, та інших категорій НЯ (ЯСОІ, НРП, СНЯ та НЯ 3 або 4 ступеня) була зів'язаною в усіх когортах, пацієнти яких приймали руксолітиніб.

Більшість випадків смерті, що сталася під час лікування, була пов'язана з прогресуванням наявного МФ, сепсисом, ГМЛ та пневмонією.

Обговорення

Сьогодні руксолітиніб є єдиним схваленим фармакотерапевтичним засобом для лікування пацієнтів з МФ. Його безпека й ефективність доведені у клінічних умовах [9-13, 19-21].

Результати досліджень COMFORT (I/II) та інших клінічних досліджень з оцінювання руксолітинібу дали змогу виявити, що основними гематологічними НЯ, асоційованими з терапією руксолітинібом, у пацієнтів з МФ були анемія та тромбоцитопенія (більш виражені у ранній фазі лікування, тобто в перші 2-3 міс). Негематологічні НЯ переважно включали запаморочення, головний біль, діарею, задишку, периферичні набряки, втомлюваність та інфекційні ускладнення. Негематологічні НЯ характеризувалися здебільшого легким ступенем вираженості, а гематологічні НЯ рідко призводили до припинення терапії.

Було зареєстровано декілька випадків розвитку ДПЗН (переважно НМРШ) у пацієнтів групи лікування руксолітинібом. З тривалою терапією руксолітинібом не було асоційовано жодних неочікуваних проблем щодо безпеки або переносимості [7, 9-13, 21, 22].

Оскільки JAK2 відіграє важливу роль у передачі сигналів від еритропоєтину та тромбопоєтину, очікуваним наслідком інгібування JAK є деякий ступінь зворотної мієлосупресії, що призводить до дозозалежної анемії та тромбоцитопенії [19]. Таким чином, визначення рекомендованої початкової дози руксолітинібу базується на оцінюванні кількості тромбоцитів. Лікування цитопенії рекомендується здійснювати шляхом зниження дози препарату, переривання його прийому або гемотрансфузії [21].

Докази, отримані у ході клінічних досліджень з оцінювання руксолітинібу, підтвердили, що цитопенія добре контролюється шляхом модифікації дози препарату, а руксолітиніб добре переноситься пацієнтами з МФ (включаючи осіб із тромбоцитопенією — EXPAND; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT01317875/ JUMP) [12, 13, 23-27].

Хоча частота виникнення певних інфекцій була вищою у пацієнтів, які отримували руксолітиніб, виконаний Hultcrantz та співавт. [28] аналіз продемонстрував, що власне застосування руксолітинібу може й не зумовлювати схильність пацієнта до розвитку інфекції [29], а найважливішим фактором ризику інфекційних ускладнень виступає ступінь тяжкості основного захворювання [30]. Більш ефективний контроль інфекційного ризику шляхом скринінгу та профілактичного лікування (наприклад, профілактика оперізуючого герпесу) необхідно здійснювати у пацієнтів з МФ, у яких розглядається можливість терапії руксолітинібом [12, 28-30].

Дослідження PASS мало на меті підтвердити в умовах клінічних сценаріїв ті результати щодо безпеки руксолітинібу, які були отримані в умовах клінічних досліджень. У цьому дослідженні з метою оцінювання довготривалої безпеки руксолітинібу здійснювалося подальше спостереження за 462 пацієнтами з МФ (260 переважних користувачів, 32 нових користувачів та 170 пацієнтів, які не зазнали впливу руксолітинібу), яких лікували в умовах клінічної практики. Характеристики пацієнтів відображали типову популяцію пацієнтів з МФ (переважно первинний МФ).

Нерандомізований обсерваційний та неосліплений дизайн цього дослідження може бути джерелом виникнення систематичної помилки при зборі даних, і це слід враховувати при оцінюванні його результатів. Для участі в цьому дослідженні могли бути залучені дорослі пацієнти з діагнозом первинного або вторинного МФ. Лише ті пацієнти, які не змогли надати інформовану згоду на участь або одночасно брали участь в експериментальному дослідженні з оцінювання руксолітинібу чи іншого інгібітора JAK, не могли бути включені до дослідження. Залучення переважних користувачів руксолітинібу було потенційною систематичною помилкою дослідження, оскільки частота НЯ могла варіювати від початку лікування. Пацієнтів із МФ включали до дослідження незалежно від часу, який минув від встановлення діагнозу, або тривалості лікування, що призвело до різної тривалості впливу руксолітинібу. Щоб уникнути цієї потенційної систематичної помилки, аналізи були стратифіковані відповідно до попереднього впливу руксолітинібу [31].

Результати оцінювання безпеки, отримані у цьому дослідженні, узгоджуються з результатами попередніх клінічних досліджень за участю пацієнтів з МФ, які приймали руксолітиніб (COMFORT/JUMP/EXPAND) [12, 13, 23-27]. Не було зафіксовано будь-яких неочікуваних проблем з безпекою або переносимістю препарату, однак зроблено декілька помітних спостережень щодо НРП, СНЯ та ЯСОІ.

Очевидні варіації частоти НЯ між різними когортами були зумовлені різницею впливу руксолітинібу та більш пізньою стадією захворювання у когорті пацієнтів, переведених на прийом препарату. У більшості пацієнтів з цієї когорти відзначалося прогресування захворювання до переведення на прийом руксолітинібу. Ці учасники мали більш запущену форму захворювання у період впливу руксолітинібу порівняно з іншими когортами. Частота тромбоцитопенії та анемії (НРП) була вищою у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу, ніж у когортах переважних і нових користувачів. Вища частота може бути зумовлена меншою тривалістю впливу руксолітинібу у пацієнтів когорти переведення на прийом цього препарату (20,3 міс) порівняно з когортами нових користувачів (26,1 міс) і переважних користувачів (33,4 міс).

Терапія руксолітинібом може призвести до транзиторної гематотоксичності, яка часто спостерігається у перші

декілька місяців терапії. Порівняно з іншими когортами, період подальшого спостереження за пацієнтами, які були переведені на прийом руксолітинібу під час дослідження, був коротшим; отже, токсичність під час перших кількох місяців терапії була більш помітною. При тривалому впливі препарату не відзначалося будь-якого збільшення тяжкості цього явища.

Як і очікувалося, в когорті осіб, що не зазнали впливу препарату, повідомлялося про ЯСОІ у меншій частині пацієнтів, ніж в інших когортах, оскільки вони не отримували руксолітинібу під час дослідження. Згідно з протоколом, у пацієнтів когорти, яка не отримувала руксолітиніб, треба було повідомляти лише про ЯСОІ. Більше того, ці пацієнти мали МФ нижчого ризику порівняно з іншими когортами.

Частота ДПЗН у когорті пацієнтів, що не отримувала руксолітиніб, була меншою, ніж в інших когортах. Пошуковий багатофакторний аналіз моделі регресії Кокса включав змінні для коригування різниці тривалості лікування руксолітинібом, дисбалансу у початкових характеристиках та інших факторах ризику, що здатні впливати на розвиток другого злоякісного новоутворення. Загальний вплив руксолітинібу перед дослідженням та під час нього було розглянуто у моделі.

ВР для НМРШ для загальної тривалості терапії руксолітинібом з моделі регресії Кокса продемонстрував, що пацієнти в цій досліджуваній когорті мали тенденцію до підвищення з часом частоти НМРШ на тлі лікування руксолітинібом. Примітно, що про аналогічні дані повідомлялося у попередніх дослідженнях з вивчення МФ. Отже, пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку раку шкіри, рекомендоване періодичне обстеження шкіри [20, 21].

Руксолітиніб не чинив впливу на розвиток інших злоякісних новоутворень; найбільш релевантними факторами ризику, що були асоційовані з імовірністю розвитку інших солідних пухлин (за винятком НМРШ), стали наявність злоякісних новоутворень в анамнезі та попередній вплив гідроксисечовини. Попередній/супутній вплив гідроксисечовини був важливим фактором ризику (хоча статистично недовірливим) розвитку інших гематологічних новоутворень (окрім прогресування фонового МФ у ГМЛ).

Ці спостереження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки у цьому дослідженні може спостерігатися потенційний дисбаланс у наданні повідомлень про ДПЗН (у когорті пацієнтів, що не отримували руксолітинібу, порівняно з іншими когортами) на підставі рішення лікаря-дослідника, оскільки у цих пацієнтів слід було повідомляти лише про НЯ, що становили особливий інтерес. Крім того, кількість пацієнтів, у яких виникали такі явища, у цій когорті була незначною.

Пряме порівняння або перевірка гіпотези між пацієнтами, що отримували руксолітиніб та не отримували його, були неможливі через причини, що включали нерандомізований обсерваційний та неосліплений дизайн дослідження, а також через різні рівні впливу руксолітинібу перед початком дослідження у переважних користувачів. Іншими факторами, які могли спотворювати результати, була можливість того, що пацієнтів з меншою кількістю клінічних проявів МФ лікували інакше, ніж пацієнтів з більш серйозними проявами (такими як спленомегалія та виражені симптоми захворювання). Тим не менше, дані пацієнтів, які не отримували препарат, надають цінну контекстну інформацію, що підтримує інтерпретацію спостережень щодо безпеки руксолітинібу.

Переносимість руксолітинібу загалом була доброю, і отримана у цьому дослідженні оцінка безпеки узгоджувалася з попередніми даними. Ці результати є важливими, оскільки дослідження включало ширшу популяцію (у тому числі пацієнтів з низьким ризиком і хворих похилого віку), ніж дослідження COMFORT. На тлі тривалого лікування руксолітинібом не було виявлено нових або неочікуваних сигналів щодо безпеки препарату. Загалом результати дослідження PASS, виконаного в умовах клінічної практики, а також клінічні докази з досліджень COMFORT/JUMP/EXPAND свідчать на користь тривалого лікування руксолітинібом пацієнтів з МФ.

Br J Haematol. 2020 Jun 24.

Doi: 10.1111/bjh.16729. Online ahead of print.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 32 джерела, знаходиться у редакції.

Переклала з англ. Інга Боброва

Більше матеріалів тут:





Медична лабораторія CSD: 10 років лідерства в патоморфології та сучасні перспективи розвитку

Вже 10 років лідером патоморфологічної діагностики в Україні залишається сучасна експертна лабораторія персоналізованої медицини CSD. У 2020 р. лабораторія почала проводити загальноклінічні аналізи й стала унікальним для України лабораторним комплексом, робота якого дозволяє всебічно оцінити стан здоров'я кожного пацієнта.

Відтепер у переліку послуг CSD понад **1300 видів досліджень різної складності** — від загального аналізу крові до визначення гістологічного типу злоякісної пухлини та її молекулярного профілювання. Медична лабораторія CSD має патолого-анатомічне відділення, лабораторію цитоморфології, відділення клінічної патології, відділ онкогематології, лабораторію мікробіології та молекулярно-генетичний центр. Щоб об'єднати всі підрозділи в одному місці, цього року у Києві було побудовано **Головний лабораторний офіс CSD на вулиці Жмеринській, 22-Б.**

Серед іншого тут проводять:

- патоморфологічні дослідження;
- молекулярно-цитогенетичні дослідження (FISH);
- генетичні дослідження;
- визначення гістосумісності, HLA-типівання;
- дослідження рівня гормонів;
- пренатальну діагностику;
- діагностику TORCH-інфекцій;
- бактеріологічні дослідження;
- алергологічні дослідження;
- біохімічні дослідження;
- загальноклінічні аналізи;
- моніторинг ліків.

Залишаючись надійним партнером для більш ніж 1200 державних і приватних клінік по всій країні, Медична лабораторія CSD наразі розширює мережу лабораторних офісів, щоб зробити якісні та точні аналізи доступними для кожного українця.

Головним інструментом для досягнення цієї мети стала франчайзингова програма.

Франчайзі, які готові інвестувати кошти в розвиток лабораторної діагностики й дотримуватися стандартів якості CSD, отримують повну підтримку не лише на етапі підготовки до відкриття, а й під час роботи. Самі дослідження проводяться на базі Головного лабораторного офісу CSD.

Запуск франшизи стартував у липні, і за цей час вже підписані договори з 11 франчайзі, які готують до відкриття 27 лабораторних офісів у Києві, Ірпені, Бучі, Мелітополі, Маріуполі, Львові та Запоріжжі. Перший франчайзинговий лабораторний офіс розпочав працювати в Ірпені ще в листопаді.

Генеральний директор Медичної лабораторії CSD Олександр Дудін в інтерв'ю розповів, що запуск франшизи має на меті не лише розширення мережі.

— Після запуску клініко-діагностичного напрямку досліджень ми стали абсолютно унікальною для України лабораторією повного циклу. Сьогодні в CSD працюють найкращі фахівці, які забезпечують виконання всіх видів досліджень на найсучаснішому високотехнологічному обладнанні. Наприклад, тільки в CSD клієнти можуть отримати доступ до широкого спектра молекулярних досліджень із визначення генетичних альтерацій у пухлинах чи оцінки чутливості або резистентності до терапії, що є основою персоналізованої медицини. Лабораторія є визнаним лідером у проведенні цитологічного скринінгу раку шийки матки, діагностиці раку грудної залози та визначенні його молекулярних підтипів. Крім того, наші лікарі надають консультації у сфері патоморфологічної діагностики за вузькоспеціалізованими напрямками. Це величезний науковий потенціал, який ми прагнемо розвивати й примножувати. І саме франшиза у цьому допоможе. Тож інвестуючи кошти у відкриття лабораторного офісу CSD, кожен франчайзі робить свій внесок у розвиток сучасної лабораторної діагностики в Україні.

Також цього року було відкрито новий Лабораторний офіс на Оболоні (просп. Героїв Сталінграда, 24), оновлено Лабораторний офіс CSD на вулиці Васильківській, 45 та в аеропорту «Бориспіль». Останній заслуговує особливої уваги, адже його працівники проводять лише ПЛР-тест на COVID-19 та видають результати вже за 6 годин після взяття біологічного матеріалу.

В умовах пандемії найважливішим у роботі кожного медичного закладу, зокрема і лабораторії CSD, залишається **соціальна відповідальність**. Тому якісне проведення ПЛР-тестів на коронавірус і точність їх результатів мають особливе значення, адже саме вони визначають те, що людина може переносити інфекцію. У CSD дослідження проводять на тест-системах від італійської компанії Diatech Pharmacogenetics і південнокорейської компанії Seegene. Вони дозволяють максимально точно визначити наявність РНК коронавірусу в організмі людини в найкоротший термін. Щоб якнайшвидше надіслати результат клієнту, молекулярний відділ лабораторії працює цілодобово. Також для зручності клієнтів Медична лабораторія CSD запровадила послугу «мобільна медсестра». Здати ПЛР-тест на коронавірус можна в себе вдома, обмежуючи таким

чином соціальні контакти й уникаючи можливості захворіти на коронавірус чи інфікувати оточуючих. «Мобільна медсестра» працює у 23 найбільших містах України.

Головними принципами роботи Медичної лабораторії CSD залишаються **професіоналізм, інноваційність і безпека**. Вони забезпечуються роботою потужної команди фахівців, автоматизацією робочих процесів і дотриманням контролю якості. Все це вимагає відповідального ставлення до організації виробничих процесів, постійного



О.Є. Дудін

оновлення лабораторного обладнання та розширення штату співробітників.

Сьогодні під девізом «Точність заради життя» працює вже понад 500 співробітників. І головна мета CSD на майбутній рік — примножувати команду однодумців, які готові удосконалювати сучасну лабораторну діагностику заради розвитку персоналізованої медицини в Україні.



www.csdlab.ua



CSD – Експертна лабораторія персоналізованої медицини



Повний спектр досліджень в патоморфології



Провідний молекулярно-генетичний центр



Сучасна лабораторна діагностика

м. Київ, вул. Жмеринська, 22-Б

0 800 33 00 75

(безкоштовно з усіх номерів України)

Ліцензія МОЗ України серії АВ №526963, виданої 28.04.2010, рішення № 4, строк дії з 25.02.2010 – безстроково. Сертифікат визнання вимірних можливостей від 04.03.2019 № ПТ-123/19 чинний до 03.03.2021 р.

Терапія при дифузній В-великоклітинній лімфомі: досягнення та перспективи

3 грудня в режимі онлайн відбувся семінар «Сучасні можливості та невирішені питання в терапії дифузної В-великоклітинної лімфони», спікерами на якому були провідні українські та зарубіжні фахівці.



Співробітниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Анатоліївна Степанішина розповіла про

стандарти та перспективи 1-ї лінії терапії дифузної В-великоклітинної лімфони (ДВКЛ).

— ДВКЛ є найпоширенішим злоякісним новоутворенням лімфатичної системи у дорослих, її частка становить 30% усіх неходжкінських лімфом. ДВКЛ є гетерогенною групою захворювань, що зумовлює різноманітність клінічних проявів і відповіді на стандартне лікування. Саме тому пошуки оптимальних режимів, комбінацій і нових підходів до лікування ДВКЛ тривають. Зокрема, вивчалася можливість інтенсифікації стандартної схеми R-CHOP (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкристин + преднізолон + ритуксимаб), яка зрештою не зумовила зростання ефективності лікування хворих із ДВКЛ. Це було продемонстровано при порівнянні схем R-CHOP-21 та R-CHOP-14 (D. Cunningham et al., 2013), а також у дослідженні III фази Alliance/CALGB50303. У ньому порівнювали ефективність R-CHOP та інтенсифікованого ритуксимабомісного режиму DA-EPOCH-R із пролонгованим введенням доксорубіцину, етопозиду та вінкрістину (N.L. Bartlett et al., 2019). Додавання ібрутинібу до R-CHOP у дослідженні POENIX також не підвищило ефективності лікування пацієнтів старшого віку із ДВКЛ і хворих із лімфою ABC-підтипу, проте сприяло покращенню загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП) та виживаності без подій у групі хворих старших 60 років (A. Younes et al., 2019). У невеликому рандомізованому проспективному дослідженні імунотерапія за схемою R-AVCBP (доксорубіцин + циклофосфамід + вінкристин + блеомицин + преднізолон + ритуксимаб) виявилася ефективнішою за стандартну схему R-CHOP і значно покращувала ЗВ, виживаність без подій і ВБП у хворих молодого віку зі сприятливим прогнозом (C. Recher et al., 2011). У клінічному дослідженні III фази GOYA схеми R-CHOP та G-CHOP (із включенням обінутузумабу) як 1-ша лінія терапії ДВКЛ не відрізнялись стосовно ЗВ, ВБП та токсичності, проте вища 3-річна ВБП при терапії G-CHOP спостерігалась у хворих із лімфою із В-клітин гермінального центру (GCB-лімфою; U. Vitolo, 2017). Спроби підвищити ЗВ шляхом застосування підтримуючої терапії ритуксимабом і леналідомідом у хворих із повною ремісією після терапії R-CHOP виявились неефективними (P.J. Lugtenburg, 2019; C. Thieblemont, 2016).

Відомо, що консолідуюча променева терапія, проведена після завершення схеми R-CHOP, покращує 5-річну ЗВ і ВБП у хворих із великою пухлинною масою (bulky), проте відкритим залишається питання доцільності консолідуючої променевої терапії у пацієнтів із ПЕТ-негативним статусом (J. Phan, 2010).

Наразі активно вивчається роль молекулярних біомаркерів, у тому числі ctDNA, а також секвенування генів з метою призначення лікування на основі визначення таргетних альтерацій (GW. Wright, 2020).

Одним із нових препаратів є полатузумаб ведотин (компанія Roche), ефективність і безпека якого були продемонстровані у дослідженні Ib/II фази при його додаванні до схеми R-CHP (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон + ритуксимаб) та G-CHP (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон + обінутузумаб).

Медіана спостереження у когорті пацієнтів із вперше виявленою ДВКЛ, які отримували терапію із включенням полатузумабу ведотину, склала 21,5 міс. У 89% учасників отримано відповідь на лікування, з них у 77% — повну та у 12% — часткову. Дванадцятимісячна ВБП сягала 91%, а 24-місячна — 83%. Серед побічних ефектів 3-4 ступеня найчастішими були нейтропенія (30%), фебрильна нейтропенія (18%) та тромбоцитопенія (9%), при цьому розвиток інфекцій спостерігався у 15% хворих (H. Tilly et al., 2019). Наступним етапом стало рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази POLARIX, у якому порівнюють схеми R-CHP + полатузумаб ведотин та R-CHOP у 1-й лінії терапії хворих із ДВКЛ (H. Tilly et al., 2019).



Проблеми лікування рецидивів і рефрактерних форм лімфом висвітлювала завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ),

доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— ДВКЛ — потенційно виліковне захворювання. Наявні на сьогодні схеми лікування ДВКЛ дозволяють досягти одужання після 1-ї лінії терапії близько 60% пацієнтів. Проте 10-15% хворих мають рефрактерність до стандартної схеми R-CHOP, а частота розвитку рецидиву у перші 2 роки після лікування становить 20-25%. У разі розвитку рецидиву чи рефрактерності до 1-ї лінії терапії золотим стандартом є аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК). Втім аутоТГСК потребує призначення високодозової хіміотерапії (ВДХТ) і супроводжується вираженою імуносупресією, а можливість її проведення залежить від віку, супутніх захворювань, статусу пацієнта та стадії захворювання, що робить аутоТГСК протипоказаною приблизно у 50% випадків.

Стандартом лікування при розвитку рецидиву чи рефрактерності є сальвадж-терапія, проведення якої передують аутоТГСК (NCCN Guideline, Version 4, 2020; H. Tilly, 2015). Всі наявні на сьогодні режими сальвадж-терапії, такі як R-ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид + ритуксимаб), R-DHAP (дексаметазон + цисплатин + цитарабін + ритуксимаб), R-GDP (гемцитабін + дексаметазон + цисплатин + ритуксимаб), офатумумаб + DHAP тощо, мають зрівняну ефективність із максимальним значенням 63,5% для R-ICE, проте найвища 3-річна ВБП не перевищувала 42% при використанні R-DHAP (C. Gisselbrecht et al., 2012; M. Crump et al., 2014; G.W. van Imhoff et al., 2016). При цьому ефективність деяких схем залежить від типу лімфони. Наприклад, у дослідженні BIOCORAL режим R-DHAP показав кращі

результати при GCB-фенотипі (C. Thieblemont et al., 2011). Великі надії покладаються на комбінацію RICE та ібрутинібу, проте дослідження перебуває у I/II фази, тому результати очікуються (C.S. Sauter et al., 2016).

У разі недосягнення пацієнтом позитивної відповіді на 2-гу лінію лікування наступним кроком, як правило, є зміна режиму сальвадж-терапії. Це, зокрема, було продемонстровано у дослідженні Van Den Neste та співавт., у якому у 42,3% пацієнтів, котрі не відповіли на лікування R-ICE, отримано відповідь на режим R-DHAP, а у 43,5% при неефективності R-DHAP відповіді було досягнуто на R-ICE. Після 3-ї лінії терапії 44 (32,6%) хворих проведено ВДХТ і трансплантацію. При цьому ЗВ була вищою у групі трансплантації (41,6 порівняно з 16,3% у пацієнтів, яким трансплантацію не проводили), хоча медіана ЗВ склала лише 11,1 міс (E. Van Den Neste, 2016).

Таким чином, для пацієнтів із рецидивною/рефрактерною (р/р) ДВКЛ прогноз залишається невтішним, особливо при неможливості проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), а при відсутності лікування медіана ЗВ не перевищує 3-4 міс. У разі рецидиву після ТГСК, неможливості її проведення, наявності мієлопроліферативних захворювань, при утворенні ДВКЛ шляхом трансформації індолентної неходжкінської В-клітинної лімфони та при double-hit лімфомі рекомендована аlogenна ТГСК (Fenske et al., 2017).

Револьюційним моментом в онкогематології стало застосування методу CAR-T-cell терапії. Її принцип полягає у взятті крові пацієнта, генетичній модифікації Т-клітин із наданням їм здатності експресувати химерні антигенні рецептори (chimeric antigen receptor, CAR) та подальшому поверненні модифікованих Т-клітин в організм людини.

Згідно із рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології, CAR-T-cell терапію при ДВКЛ застосовують за неможливості проведення чи недосягнення повної відповіді при аутоТГСК, вона є оптимальною опцією при розвитку рецидивів (NCCN Guideline, Version 4, 2020; H. Tilly, 2015).

Особливої уваги заслуговують пацієнти, які не є кандидатами на ТГСК. Підходи до ведення таких хворих зазнали змін у 2019 р., коли у міжнародні рекомендації було включено комбінацію полатузумабу ведотин + BR (бендамустин + ритуксимаб) для застосування у дорослих пацієнтів із р/рДВКЛ і високоагресивною лімфою з транслокаціями MYC та BCL2 та/або BCL6 після 2 попередніх ліній терапії (категорія II A).

Полатузумаб ведотин є кон'югатом антитіла з монометилаурістатиним E (MMAE). Таке поєднання сприяє вищій ефективності та мінімізації побічних ефектів.

Полатузумаб ведотин — єдиний препарат, дія якого спрямована на CD79b, що експресується на В-клітинних злоякісних новоутвореннях, та який призначений для забезпечення доставки агента MMAE, що має здатність руйнувати мікротрубочки у клітинах пухлини.

MMAE у молекулі полатузумабу ковалентно приєднаний до гуманізованого моноклонального антитіла (імуноглобуліну G1) за допомогою валін-цитрулінового лінкера, що згодом розщеплюється.

Моноклональне антитіло зв'язується із CD79b, компонентом клітинної поверхні рецептора В-клітин, який експресується в >95% ДВКЛ. Після зв'язування з CD79b полатузумаб ведотин інтерналізується у клітину, утворюється лізосома, в якій лінкер розщеплюється протеазами, вивільняючи MMAE та забезпечуючи внутрішньоклітинну доставку цього цитотоксичного засобу. MMAE зв'язується з мікроканальцями та вбиває клітини, що діляться, шляхом пригнічення поділу та індукції апоптозу.

Наразі полатузумаб ведотин вивчається як 1-ша лінія терапії при р/рДВКЛ та інших лімфомах.

У комбінації із BR полатузумаб ведотин продемонстрував клінічно значущу ефективність у пацієнтів із р/рДВКЛ, які не були кандидатами на ТГСК, із покращенням показників відповіді на терапію, що зумовило збільшення виживаності (L.H. Sehn et al., 2020).



Один із провідних світових експертів у своїй галузі, консультант-гематолог Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Велика Британія), доктор медичних наук Венді Осборн (Wendy Osborne) звернула увагу

слухачів на сучасні можливості ведення пацієнтів із р/рДВКЛ. В. Осборн розпочала свою доповідь із представлення клінічного випадку із власної практики.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 74 роки. У січні 2017 р. перенесла гостру кровотечу із шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Рівень гемоглобіну низький (106 г/л), що, радше, було пов'язано із кровотечею. Інші показники загального аналізу крові були нормальними, а рівень лактатдегідрогенази — підвищений (420 ОД/л при нормі 240 ОД/л). Проведена біопсія кишечника підтвердила наявність ДВКЛ ABC-підтипу. Лімфома виявилась типу double expressor, а при ПЕТ-скануванні була візуалізована лімфаденопатія над та під діафрагмою.

Діагноз — ДВКЛ IVA стадії.

Було розпочато лікування 6 циклами R-CHOP (доза зменшена з урахуванням віку пацієнтки). Зрештою пацієнтці вдалось досягти повної метаболічної відповіді після лікувального ПЕТ-сканування у липні 2017 р. Проте вже через 13 міс стався рецидив із повторною кровотечею з ШКТ та підтвердженням рецидиву шляхом біопсії. Розпочато паліативну терапію R-GDP із редукцією дози, через погану переносимість і токсичність проведено лише 3 цикли із досягненням часткової відповіді. У грудні 2018 р. на ПЕТ-КТ було підтверджено прогресування захворювання. Після цього пацієнтка отримувала полатузумаб ведотин (Pola) + BR та змогла перенести всі 6 циклів і досягти повної метаболічної відповіді. Лікування завершилось влітку 2019 р., а повна відповідь зберігається і на сьогодні.

Отже, проблема лікування таких пацієнтів є надзвичайно актуальною. Сьогодні існує широкий спектр методів лікування при р/рДВКЛ, цей вибір залежить від мети терапії. Зокрема, для пацієнтів, які можуть бути кандидатами на аутоТГСК, зазвичай обирають інтенсивну ВДХТ, наприклад, режими R-ICE, R-DHOP, R-GDP (R. Ionescu-Iltu, 2019). Для пацієнтів, які не є кандидатами на проведення аутоТГСК, використовують паліативний режим R-хіміотерапії – наприклад, R-GemOx (гемцитабін + оксаліплатин + ритуксимаб) або BR (N. Mounier et al., 2013; K. Ohmachi et al., 2013). Обидва режими добре переносяться та можуть бути запропоновані як пацієнт-орієнтований підхід.

Рандомізоване дослідження II фази, присвячене вивченню полатузумабу ведотину, включало групу пацієнтів високого ризику, які не були кандидатами на аутоТГСК і не відповіли на принаймні одну лінію терапії з приводу рецидиву ДВКЛ. Повна метаболічна відповідь, виявлена за допомогою ПЕТ-сканування, була основною кінцевою точкою дослідження та становила 40% у групі Pola + BR порівняно з 17,5% у групі BR. Медіана ВБП становила 9,5 міс у групі Pola + BR проти 3,7 міс у групі BR (відносний ризик – BR – 0,36; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,21–0,63; $p < 0,001$). Важливою перевагою цього режиму є покращення ЗВ: медіана ЗВ у групі Pola + BR становила 12,4 проти 4,7 міс у групі BR (BP 0,42; 95% ДІ 0,24–0,75; $p = 0,002$; L.H. Sehn et al., 2020). На підставі результатів цього дослідження Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалило зазначений режим терапії у січні 2020 р.

Важливим аспектом при виборі терапії, особливо для пацієнтів літнього віку, є профіль безпеки, адже висока токсичність здатна нівелювати переваги ЗВ. Однак Pola + BR має прийнятний профіль безпеки.

Серед побічних ефектів 3-4 ступеня у групі Pola + BR спостерігалася вища частота цитопенії порівняно із групою BR, проте частка інфекцій була незначно більшою (23,1 та 20,5% відповідно). В оновлених рекомендаціях NCCN зазначено, що найкращими схемами для пацієнтів, які не є кандидатами на ТГСК, є R-GemOx та Pola + BR (NCCN Guideline, Version 4, 2020).

Таким чином, мета 2-ї лінії лікування пацієнтів, які не є кандидатами на аутоТГСК, — досягти контролю захворювання з мінімізацією токсичності. Тепер, коли з'явився метод лікування, який є ефективним, хоч і з допустимими побічними ефектами, подальшим кроком є не лише продовження тривалості, а й збереження прийнятної якості життя пацієнтів.



Експерт МОЗ України
зі спеціальності «Гема-
тологія», завідувач від-
ділу медичної генетики
Інституту експеримен-
тальної радіології ДУ
«Національний науко-
вий центр радіаційної
медицини» НАМН
України, завідувач
кафедри клінічної ла-

бораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко розповів про складність діагностики ДВКЛ.

– Молекулярно-генетичне профілювання є золотим стандартом діагностики ДВКЛ, проте навіть із його використанням у 10-15% пацієнтів виділити ABC- та GCB-підтипи неможливо. У клінічній практиці цей діагностичний метод є малодоступним, тому у більшості випадків виконується імуногістохімічне дослідження. Розроблено алгоритми з використанням імуногістохімічних маркерів, які дозволяють діагностувати ABC- та GCB-підтипи, проте діагностична здатність цих алгоритмів різна. Серед доступних на сьогодні

алгоритмів більш точними виявилися створені Choi та Tally.

Безперечно, імуногістохімічне дослідження не є досконалим. Вважається, що профілювання ДВКЛ на ABC- та GCB-підтипи з допомогою імуногістохімічного дослідження приблизно у 20% випадків зумовлює хибні результати, а це, у свою чергу, веде до проблем кореляції із клінічним прогнозом (W. Klapper, 2015).

Варто зазначити, що у класифікації лімфом Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) окремо виділено В-клітинні лімфоми високого ступеня ризику із перегрупуванням генів *myc*, *bcl-2*, *bcl-6*. При цьому при залученні генів *myc* + *bcl-2* або *bcl-6* лімфома класифікується як double-hit, а *myc* + *bcl-2* + *bcl-6* – triple-hit. Окремо виділено double expressor лімфоми, які характеризуються підвищеною експресією білка MYC + BCL-2 та/або BCL-6, що може не бути пов'язаним із перегрупуванням вказаних генів, а виникати самостійно з інших причин. Прогноз виживаності при цьому типі ліфом є проміжним між вкрай несприятливим при double-hit та triple-hit лімфомах і кращим за відсутності вказаних аномалій. Доступним методом діагностики double-hit та triple-hit лімфом є флуоресцентна гібридизація *in situ*. Етап первинної діагностики доцільно розпочинати із визначення гена *myc* та паралельного виявлення перегрупування гена *myc* з геном *IG*, наявність якого є прогностичним фактором ризику несприятливого перебігу лімфоми. Окрім оцінки транслокації генів, необхідним діагностичним етапом є визначення підвищеної експресії білків MYC, BCL-2 та BCL-6 для діагностики double expressor лімфом.

Сьогодні доступні препарати, які мають здатність долати гетерогенність лімфом і робити лікування універсальним. Зокрема, таким препаратом є полатузумаб ведотин, який у комбінації з BR показав стабільну ефективність щодо всіх діагнованих молекулярних підгруп.

При цьому вища відповідь спостерігалася при застосуванні Pola + BR у 2-й лінії лікування порівняно з 3-ю лінією. **Більш раннє застосування Pola + BR сприяє зниженню ризику розвитку рефрактерності та досягненню кращих результатів лікування** (L.H. Sehn et al., 2020).



Завершив семінар доцент кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Володимир Львович Матлан.

- R-CHOP є ефек-

тивною терапією для хворих різного віку із ДВКЛ, а також пацієнтів із низьким та високим ризиком. Проте, як відомо, краща відповідь на цю схему терапії спостерігається у пацієнтів із GCB-підтипом лімфом порівняно з іншими підтипами (G.S. Nowakowski et al., 2015; M. Pfreundschuh et al., 2006; A. Kuhn et al., 2015). У 20-25% пацієнтів захворювання рецидивує впродовж 12-18 міс, а у 10-15% хворих не досягається відповідь на терапію R-CHOP. Таким чином, вже впродовж тривалого часу салвадж-терапія з ритуксимабом або без нього, яка передувє ВДХТ та аутоТГСК, є стандартом лікування при рецидиві ДВКЛ. Проте на практиці лише близько 40% хворих із р/рДВКЛ можуть бути кандидатами на аутоТГСК. Однак і цей метод лікування дозволяє досягти повної відповіді лише у 50% хворих із тих 20% кандидатів, у яких розвинувся рецидив після ініціальної терапії. Але навіть після проведення аутоТГСК у частини хворих розвивається рецидив ДВКЛ. При цьому середня виживаність пацієнтів із рецидивом упродовж 1 року після аутоТГСК становить близько 8 міс

(S.G. Nagle, 2013). Таким чином, R-CHOP з аутоТГСК або без неї – золотий стандарт 1-ї та 2-ї ліній – в кращому випадку дозволяє досягти одужання близько 70% пацієнтів.

Отже, існує незадоволена потреба (unmet need) у вдосконаленні ще 1-ї лінії лікування. Пошук нових варіантів терапії особливо необхідний для пацієнтів із р/рДВКЛ які, враховуючи їх вік, коморбідність і загальний статус, не є кандидатами на трансплантацію, хворим, які підходять для трансплантації, але не відповідають на салвадж-терапію, а також пацієнтам, у яких спостерігається рецидив після аутоТГСК або CAR-T-cell терапії.

У міжнародних настановах підтримується розробка нових методів лікування, одним із яких є кон'югат антитіла з лікарським засобом полатузумаб ведотин зі спрямованим впливом на компонент рецептора В-клітини – CD79b. Полатузумаб ведотин продемонстрував ефективність і прийнятний профіль безпеки у комбінації з BR при порівнянні з монотерапією BR у дослідженні II фази GO29365 (L.H. Sehn et al., 2018).

Розглядається також можливість застосування анти-CD20 антитіл як сальвадж-терапії. Зокрема, у дослідженні GALEN вивчається обінутузумаб разом із леналідомідом, а також нове глікоінженерне моноклональне антитіло убілуксімаб. Продовжуються спроби використання антитіл до рецепторів програмованої клітинної смерті-1, серед яких є пембrolізумаб і ніवलумаб. Проводяться дослідження із використанням нових біспецифічних антитіл, таких як мозунетузумаб, що одночасно зв'язується із CD3 та CD20.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

M-UA-00000228

Довідка ЗУ

Полатузумаб ведотин – перший кон'югат антитіло – лікарський препарат. Його дія спрямована на CD79b – протеїн, що експресується у більшості В-клітин.

Біотехнологічна корпорація Genentech, яка входить до Roche Group, повідомила про прискорене схвалення Управлінням за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) полатузумабу ведотину у комбінації з бендамустином і ритуксимабом для лікування дорослих пацієнтів з р/рДВКЛ, які вже отримали щонайменше 2 попередні лінії терапії. Для цього показання було надано прискорене схвалення на основі результатів рандомізованого контрольованого клінічного дослідження Ib/II фази GO29365. У ньому було отримано вищу частоту повної відповіді на лікування бендамустином з ритуксимабом у комбінації з полатузумабом ведотином порівняно із застосуванням лише комбінації бендамустину та ритуксимабу – 40,0 та 17,5% відповідно. Крім того, тривалість відповіді щонайменше 6 міс спостерігалася у 64% пацієнтів, які мали повну або часткову відповідь на лікування із включенням полатузумабу ведотину, та у 30% пацієнтів, котрі отримували терапію за схемою без полатузумабу (L.H. Sehn et al., 2020). FDA¹ надало полатузумабу ведотину (препарат компанії Roche) статус «прорив у терапії», а EMA² включило його до програми за пріоритетних препаратів PRIME (Priority Medicines) за показанням р/рДВКЛ.

Полатузумаб ведотин зареєстрований в Україні 30.11.2020 р.³ для застосування з бендамустином і ритуксимбом у раніше лікованих дорослих пацієнтів із ДВКЛ, які не є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

¹ <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piig-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.

FDA: «Прорив в терапії» пацієнтів з R/R ДВКЛ¹
EMA: статус PRIME в лікуванні пацієнтів з R/R ДВКЛ²

НАПАШТАЮТЬ ДО ЖИТТЯ

Повна відповідь³

Загальна відповідь³

Медіана тривалості відповіді на терапію³

40% 17,5%

45% 17,5%

НЕ ДОСЯГНУТА

95% CI 24,9, 56,7 та Поліней+BR (n=16)
 та 7,3, 32,8 на BR (n=7)
 P=0,0261

95% CI 29,3, 61,5 та Поліней+BR (n=18)
 та 7,3, 32,8 на BR (n=7)
 P=0,0069

(95% CI: 8,8 місяців до НЕ)
 у порівнянні з 7,7 місяців
 (95% CI: 3,2 до 18,9 місяців)
 BR (HR=0,40 [95% CI: 0,16, 1,01])

Первинною кінцевою точкою була повна відповідь (ПВ) на момент завершення лікування за результатами позитронноemisійної томографії (ПЕТ) за оцінкою незалежного наглядового комітету 3/5 (ННК). Вторинні ключові кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ; повна і часткова відповідь) за оцінкою дослідників і найкращу об'єктивну відповідь і кінці лікування за оцінкою дослідників і ННК. Додатковий кінцеві точки включали тривалість відповіді, виконання без прогресування хвороби (ВБП), виконання подвійні і загальне виконання.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу Поліней® (Polivy®)

Склад: діюча речовина: polatuzumab vedotin; 1 флакон містить 140 мг полатузумабу ведотину; 1 мл приготованого (дифузійного) розчину містить полатузумабу ведотину 20 мг/мл. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Антиопухлинні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC23. **Клінічні характеристики.**

Вказання. Поліней слід застосовувати у комбінації з бендамустином та ритуксимабом показаний для лікування раніш лікованих дорослих пацієнтів з дифузійною В-клітинною лімфомою, щоб не кандидати для трансплантаті гемопоетичних стволових клітин.

Протипоказання. Підвищена чутливість до полатузумабу ведотину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Висловлюється взаємодія препарату Поліней з іншими лікарськими засобами за участю лікування не проводились. Взаємодія при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які є інгібіторами, індукторами або субстратами CYP3A4. За результатами дослідження фармакокінетики MMAE, що вивчалися за полатузумабу ведотину, потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад кетеконазол) можуть збільшувати площу під кривою концентрацій-час (AUC) неоконгованого MMAE на 48 %. Пацієнти, які одночасно отримували потужні інгібітори CYP3A4, слід більш ретельно спостерігати щодо вивчення ознак токсичності. Потужні індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин) можуть зменшувати AUC неоконгованого MMAE на 48 %. Більш детальна інформація про вплив ритуксимабу на фармакокінетику MMAE, що вивчалися у клінічних дослідженнях, доступна на флаконі. За результатами потужнішого аналізу фармакокінетики, суттєве застосування ритуксимабу асоціюється з підвищенням AUC MMAE, конгованого з антитілом (асCMAE), у плазмі крові на 24 та з зниженням AUC неоконгованого MMAE у плазмі крові на 37 %. Корекція дози не потрібна. Бендамустин не впливає на AUC асCMAE та неоконгованого MMAE у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Заміна будь-яких інших біологічних лікарських засобів вимагає згоди лікаря щодо лікування. Для застосування повинна у застосуванні лікарського засобу виконано перевірку ступеня на флаконі, щоб переконатися, що препарат, який готується та застосовується, є Поліней. Лікування препаратом Поліней слід здійснювати під пильним наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Препарат Поліней необхідно відновлювати та розводити, дотримуючись правил асептики, під наглядом медичного працівника. Препарат Поліней слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії через спеціальну інфузійну систему з надмірним стерильним, вторинним фільтром або додатковим фільтром із значним закручуванням (як розміром пор 0,2 або 0,22 мкм) та катетером. Препарат не можна вводити шляхом внутрішньовенної струменної або болонної ін'єкції. Інформацію щодо ритуксимабу та бендамусту дані в інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. **Дозування.** Рекомендована доза препарату Поліней становить 1,8 мг/кг, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії у комбінації з бендамустином та ритуксимабом кожні 21 день протягом 6 циклів. Препарат Поліней, бендамустин та ритуксимаб можна вводити в будь-якому порядку з 1-й день кожного циклу. При застосуванні з препаратом Поліней та ритуксимабом рекомендована доза бендамусту становить 90 мг/м² добу в 1-й та 2-й день циклу. **Особливі групи пацієнтів.** Для Бендомустину та ефективність застосування препарату Поліней дітям та підліткам (віком від 18 років) не встановлені (див.повну інструкцію до препарату). **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком ≥ 65 років корекція дози препарату Поліней не потрібна (див.повну інструкцію до препарату). **Порушення функцій органів.** Пацієнтам з кірпосом креатиніну ≥ 30 мкмоль креатиніну до препарату Поліней не потрібна. Рекомендована доза пацієнтам з кірпосом креатиніну < 30 мкмоль не визначена (див.повну інструкцію до препарату). **Порушення функції печінки.** Корекція дози препарату Поліней не потрібна пацієнтам з рівнем АСТ або АЛТ до 2,5 × верхньої межі норми (ВМН) або рівнем загальної білірубину до 1,5 × ВМН. Не визначено рекомендована доза пацієнтам з рівнем АСТ > 2,5 × ВМН або АЛТ > 2,5 × ВМН, рівнем загальної білірубину > 1,5 × ВМН та пацієнтам після трансплантаті печінки (див.повну інструкцію до препарату). **Побічні реакції.** Клінічні дослідження. У програмі клінічних розробок препарату Поліней загальною дозою отримали 588 пацієнтів. Побічні реакції, описані в цьому розділі, були виявлені в базисному клінічному дослідженні G020955 під час лікування та в період спостереження за пацієнтами з дифузійною В-клітинною лімфомою (ДВКЛ), які раніш отримували лікування. (Більш детальна інформація про інструкцію до препарату) У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Поліней у комбінації з ЕР, побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше (≥ 30 %), були анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, стомлюваність, діарея, нудота та підвищення температури тіла (3,8 %), левкопенія (8,9 %), анемія (4,4%), кровотеча з вмістом дванадцятирічної кишки (4,4 %), сепсис (4,4 %) та тромбоцитопенія (4,4 %). Побічними реакціями, які проявляли до припинення лікування у 5 % пацієнтів, були тромбоцитопенія (8,9 %) та нейтропенія (8,7 %). **Опис окремих побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослідженнях; див. повну інструкцію до препарату.** **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. Не струвувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Флакон об'ємом 20 мл з безбарвного скла (боросилікатне скло, клас I, утворює бітуменоподібну плівку (біомімічний фтор-карбонне покриття) та об'єднаний алюмінієвим ковчезом з пластиковим диском типу flip-off. По 1 флакону у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ф.Хейфман-Ліс Рош Літл, Швейцарія.

¹ «BR» - ефективний ритуксимаб.

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-pilg-diffuse-large-b-cell-lymphoma>

2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/policy-epar-public-assessment-report_en.pdf

3. Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstr 7507

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією по медичному застосуванню лікарського засобу Поліней затвердженою Наказом МОЗ України № 2759 від 30.11.2020. Реєстраційне посвідчення № UA18465/01/01. Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна».

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для демонстрації в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів по медичній тематиці.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/TAK/0003

Сравнение бригатиниба и кризотиниба у больных ALK+ немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших терапию по поводу распространенного заболевания

Второй промежуточный анализ результатов исследования III фазы ALTA-1L

Онкогенная мутация гена киназы анапластической лимфомы (ALK) встречается примерно у 3-5% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ; J.F. Gainor, 2013; J.P. Koivunen, 2008). У пациентов, получающих терапию ингибитором ALK первого поколения кризотинибом, наблюдается прогрессирование болезни, в том числе с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Вероятно, это связано с плохим проникновением кризотиниба через гематоэнцефалический барьер, а также с возникновением экстракраниальных метастазов вследствие приобретенных мутаций ALK или активации других сигнальных путей.

Бригатиниб — мультитаргетный ингибитор ALK второго поколения, обладающий повышенной активностью против различных мутаций, обуславливающих устойчивость к другим ингибиторам ALK (R. Katayama, 2011; W.S. Huang, 2016; S.N. Gettinger, 2016).

В исследовании I/II и II фазы ALTA у пациентов с рефрактерностью к кризотинибу бригатиниб обеспечивал высокий уровень общего ответа, в том числе со стороны ЦНС. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах кризотиниба и бригатиниба достигала 16,3 и 16,7 мес соответственно (R.M. Huber, 2020; D.R. Camidge, 2018; L.A. Bazhenova, 2017).

В клиническом исследовании III фазы ALTA-1L сравнивали эффективность бригатиниба и кризотиниба в лечении больных распространенным НМРЛ с мутацией ALK (ALK+), которые ранее не получали ALK-ингибиторов. Медиана наблюдения составила 11 мес в группе бригатиниба и 9,3 мес в группе кризотиниба. Медиана ВБП была выше в группе бригатиниба по сравнению с группой кризотиниба (соотношение рисков — СР — 0,49; $p < 0,001$).

Согласно промежуточному анализу данных исследования ALTA-1L, у пациентов, принимавших бригатиниб, отмечено значительное улучшение состояния по сравнению с исходным уровнем показателя общего состояния здоровья/качества жизни, физических, когнитивных функций и эмоциональной сферы. Выявлено также уменьшение таких симптомов, как усталость, тошнота/рвота, потеря аппетита и запор, по сравнению с пациентами, принимавшими кризотиниб ($p < 0,05$; R.G. Campelo, 2019).

Первичной конечной точкой была ВБП, которую вслепую оценивал независимый контрольный комитет (BIRC). Вторичные конечные точки включали подтвержденную BIRC частоту объективного ответа (ОО), частоту ОО со стороны интракраниальных метастазов и «интракраниальную» ВБП, а также общую выживаемость, продолжительность ответа, безопасность, изменение по сравнению с исходным показателя общего состояния здоровья/качества жизни с использованием опросника по качеству жизни С30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30).

С апреля 2016 по август 2017 г. 275 пациентов были включены в исследование и рандомизированы на две группы в соотношении 1:1: группу бригатиниба ($n=137$) и группу кризотиниба ($n=138$).

ВБП. На момент оценки промежуточных данных исследования зафиксировано 150 случаев прогрессирования заболевания в ИТТ (Intention-to-treat) популяции: у 63 (46%) пациентов в группе бригатиниба и у 87 (63%) в группе кризотиниба. По оценке BIRC бригатиниб продемонстрировал достоверное превосходство в отношении двухлетней ВБП с отсутствием прогрессирования у 48% лиц, принимавших препарат (95% доверительный интервал — ДИ — 39–57%), по сравнению с 26% в группе кризотиниба (95% ДИ 18–35%; СР 0,49; 95% ДИ 0,35–0,68; $p < 0,0001$; рис. 1А). По оценкам исследователей также имелось превосходство бригатиниба в отношении двухлетней ВБП с отсутствием прогрессирования у 56% принимавших его пациентов (95% ДИ 46–64%) по сравнению с 24% в группе кризотиниба (95% ДИ 16–32%; СР 0,43; 95% ДИ 0,31–0,61; $p < 0,0001$; рис. 1Б).

Частота и продолжительность ответа. Частота подтвержденного BIRC ОО на терапию составила 74% (95% ДИ 66–81%) в группе бригатиниба и 62% (95% ДИ 53–70%) в группе кризотиниба. Медиана продолжительности

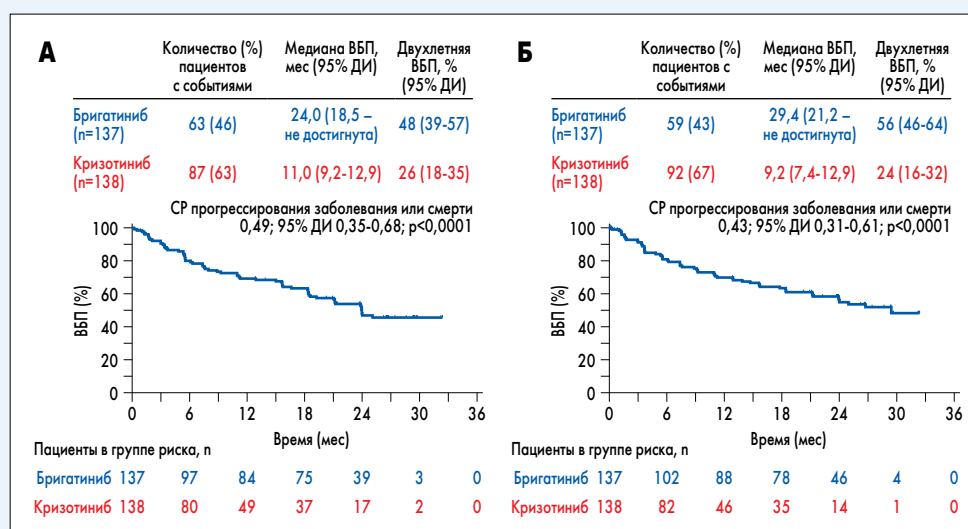


Рис. 1. ВБП при использовании бригатиниба и кризотиниба в лечении ALK+ НМРЛ согласно оценкам BIRC (А) и исследователей (Б)

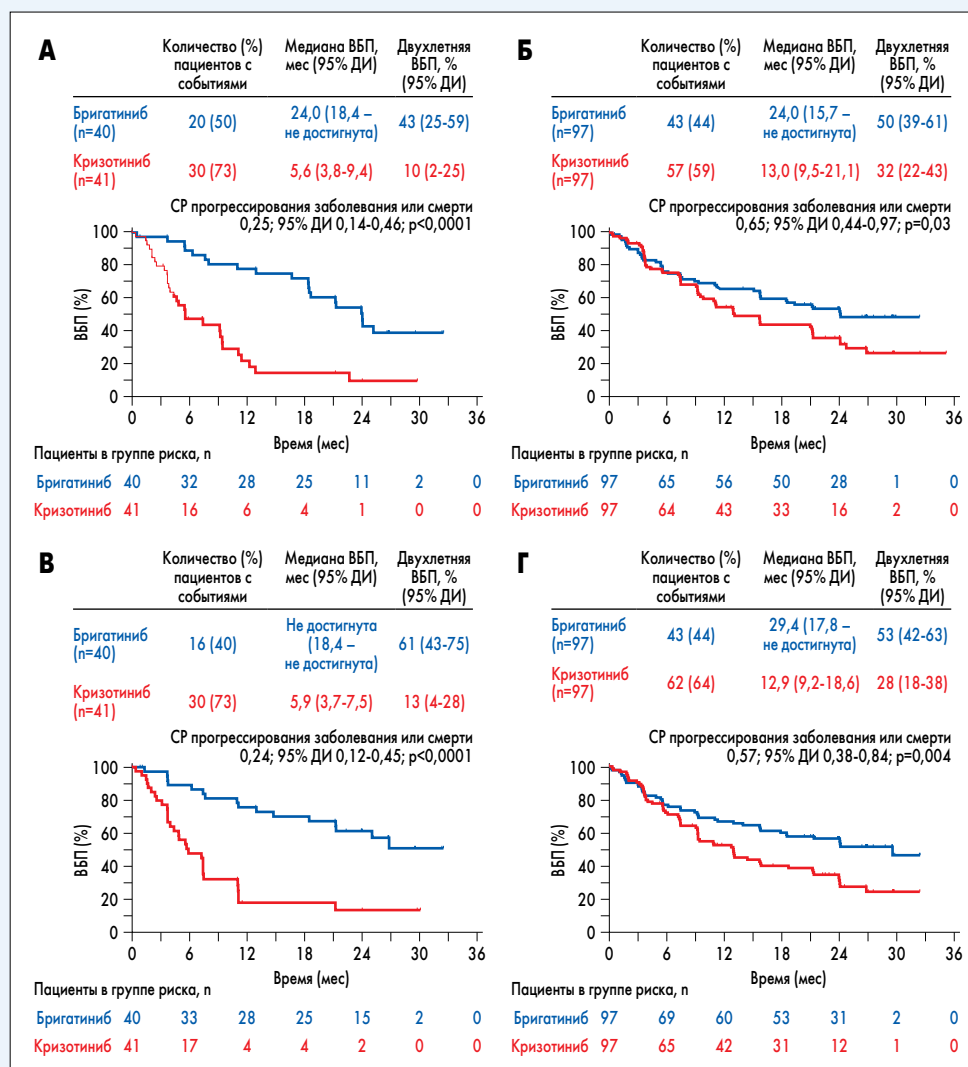


Рис. 2. ВБП по оценкам BIRC (А, Б) и исследователей (В, Г) при использовании бригатиниба и кризотиниба в лечении ALK+ НМРЛ при наличии (А, В) и отсутствии (Б, Г) метастазов в ЦНС

ответа на прием бригатиниба не была достигнута (95% ДИ 19,4 мес — не достигнута), для кризотиниба этот показатель составил 13,8 мес (95% ДИ 9,3–20,8).

Общая выживаемость. На момент оценки данных 70 пациентов умерли (33 (24%) в группе бригатиниба и 37 (27%) в группе кризотиниба). Двухлетняя общая выживаемость составила 76% (95% ДИ 67–82%) в группе бригатиниба и 74% (95% ДИ 65–80%) — кризотиниба (СР 0,92; 95% ДИ 0,57–1,47; $p = 0,771$).

Эффективность лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга и без него. У 81 пациента с метастатическим поражением ЦНС (40 в группе бригатиниба и 41 в группе кризотиниба) двухлетняя ВБП

по оценке BIRC составила 43% (ДИ 95% 25–59%) у принимавших бригатиниб и 10% (ДИ 95% 2–25%) — кризотиниб (СР 0,25; 95% ДИ 0,14–0,46; $p < 0,0001$; рис. 2А).

У пациентов без метастазов в головном мозге до лечения (по 97 в каждой группе) ВБП не достигла статистической значимости по проценту событий, но была выше в группе бригатиниба (СР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,97; $p = 0,030$; рис. 2Б).

У 41 из 96 пациентов с метастатическим поражением ЦНС согласно оценке BIRC метастазы были измеримыми (≥ 10 мм в диаметре). При измеримых метастазах в головном мозге подтвержденная частота интракраниального ОО на терапию составила 78%

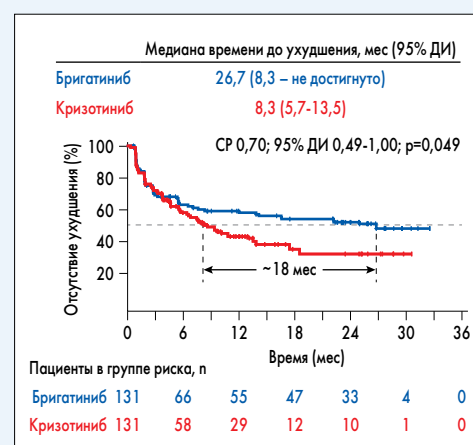


Рис. 3. Время до ухудшения общего состояния здоровья/качества жизни у пациентов, получающих бригатиниб или кризотиниб

(14 из 18 пациентов; 95% ДИ 52–94%) у принимавших бригатиниб и 26% (6 из 23 пациентов; 95% ДИ 10–48%) — кризотиниб. Согласно оценке BIRC, двухлетняя ВБП у пациентов с исходным метастатическим поражением ЦНС составила 48% (95% ДИ 30–63%) для бригатиниба и 15% (5–32%) для кризотиниба, а у больных без метастазов в головном мозге до лечения — 74 (95% ДИ 62–83%) и 67% (95% ДИ 52–79%) соответственно.

Безопасность. Наиболее частыми (>25% пациентов) нежелательными реакциями на лечение различной степени тяжести были гастроинтестинальные расстройства, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), кашель и повышение содержания аминотрансфераз.

Частота нежелательных явлений 3-5 степени тяжести составила 73 и 61% в группах бригатиниба и кризотиниба соответственно. Данных о клинически диагностированном панкреатите или рабдомиолизе не поступало. Симптомы, которые могут быть связаны с повышением уровня КФК в крови (такие как миалгии или мышечная боль), между группами не отличались.

Качество жизни. Медиана времени до ухудшения показателя общего состояния здоровья/качества жизни у всех пациентов составила 26,7 мес (95% ДИ 8,3 — не достигнуто). в группе бригатиниба и 8,3 мес (95% ДИ 5,7–13,5) — кризотиниба (СР 0,70; 95% ДИ 0,49–1,00; $p = 0,049$; рис. 3).

У больных, ранее не получавших химиотерапию, медиана времени до ухудшения общего состояния здоровья/качества жизни не была достигнута (95% ДИ 13,9 — не достигнуто) для бригатиниба. В группе кризотиниба данный показатель составил 8,3 мес (95% ДИ 6,4–18,5; СР 0,68; 95% ДИ 0,44–1,04; $p < 0,0695$).

Среди пациентов с улучшением общего состояния здоровья медиана продолжительности улучшения не была достигнута в группе бригатиниба по сравнению с 12,0 мес (95% ДИ 7,7–17,5) в группе кризотиниба (СР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,49; $p < 0,0001$). У больных, ранее не получавших химиотерапию, медиана продолжительности улучшения общего состояния здоровья не была достигнута в группе бригатиниба vs 9,9 мес в группе кризотиниба (95% ДИ 7,3 — не достигнуто; СР 0,26; 95% ДИ 0,12–0,56; $p = 0,0002$).

Бригатиниб — ингибитор ALK для перорального применения, обеспечивающий значительно более высокую эффективность лечения, лучшую переносимость и качество жизни по сравнению с кризотинибом. Следовательно, бригатиниб можно рекомендовать для первой линии терапии при ALK+ НМРЛ.

Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.-Ju et al. Brigatinib in ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive NSCLC: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. Journal of Clinical Oncology. Volume 38, Issue 31.

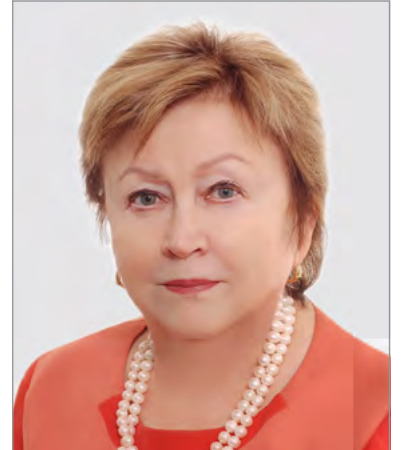
DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>.

Перевела с англ. в сокращении
Ольга Нестерова

*Расчет показателей в ИТТ-популяции предусматривает анализ результатов исследования с учетом исходно назначенного препарата.

Роль інгібіторів тирозинкінази Брутона у лікуванні пацієнтів з мантійноклітинною лімфомою

Мантійноклітинна лімфома (МКЛ) – рідкісний підтип В-клітинних неходжкінських лімфом, який зазвичай класифікується як агресивна лімфома, що потребує хіміоімунотерапії з попередньою консервацією стовбурових клітин пацієнта. Частка МКЛ у структурі злоякісних лімфом складає 5–7%. Протягом останніх десятиріч щорічна частота діагностування цієї онкологічної патології у Західній Європі зросла до 1–2 випадків на 100 000 осіб (M. Dreyling et al., 2017). МКЛ залишається невиліковною хворобою, практично у всіх пацієнтів розвивається рецидив. Проте в останні десятиріччя довгострокові результати лікування покращилися переважно у молодих пацієнтів, у яких стандартна індукційна терапія включає режими на основі ритуксимабу та цитарабіну у високих дозах (HD-AraC), після чого проводиться аутологічна трансплантація стовбурових клітин (ATCK; J.N. Gerson et al., 2019). Після розвитку рецидиву МКЛ стандартної терапії не розроблено (M. Dreyling et al., 2017; N. Gerson et al., 2019; P. McKay et al., 2012).



С.О. Сівкович

Основні проблеми у лікуванні МКЛ пов'язані із наявністю декількох патофізіологічних варіантів хвороби, високою частотою прогресування та рецидивування, короткими періодами без ознак хвороби, похилим віком пацієнтів і наявністю у них супутніх захворювань (A. Ladha et al., 2019). Порівняно з іншими неходжкінськими лімфомами для МКЛ характерні гірші показники тривалості відповіді (ТВ) на лікування, виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ). Більшість пацієнтів вже мають прогресуючу агресивну МКЛ, потребуючи системної терапії, часто – комбінованої хіміоімунотерапії (K.S. Hanna et al., 2019). Індукційна терапія з використанням агресивних режимів рекомендована тим пацієнтам, які є кандидатами на проведення високодозової терапії та на консервацію аутологічних стовбурових клітин. Лікування за допомогою менш агресивних режимів показано пацієнтам, котрі не є кандидатами на проведення високодозової терапії та на консервацію аутологічних стовбурових клітин.

Незважаючи на широке застосування агресивних режимів лікування, у теперішній час медіана ВБП при МКЛ залишається у діапазоні 3–4 роки. Тому оптимальний підхід до лікування пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною (р/р) МКЛ ще належить визначити.

Розуміння особливої ролі у патогенезі гемобластозів (і зокрема, МКЛ) тирозинкінази Брутона (ТКБ) – ферменту з родини протеїнкіназ, що має важливе значення у дозріванні та функціонуванні В-лімфоцитів – вже посприяло створенню специфічних інгібіторів її кіназної активності та їх подальшого клінічного застосування. Наразі у пацієнтів з р/р МКЛ переконливо продемонстровано хороший профіль переносимості й ефективності таких інгібіторів ТКБ, як ібрутиніб, акалабрутиніб і занубрутиніб. Перший представник класу інгібіторів ТКБ – ібрутиніб – 13 листопада 2013 р. був схвалений Управлінням за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США для лікування МКЛ у пацієнтів, які вже отримали як мінімум один курс попередньої терапії. Загалом впровадження інгібіторів ТКБ у клінічну практику стало дуже значним досягненням, яке істотно розширило можливості лікування пацієнтів з МКЛ. При цьому на сьогодні саме ібрутиніб є найбільш вивченим інгібітором ТКБ, який визнаний одним із кращих стандартів лікування пацієнтів з р/р МКЛ і застосовується 1 раз на добу (C. Visco et al., 2020).

Ібрутиніб: клінічна фармакологія

Ібрутиніб – низькомолекулярний інгібітор ТКБ. Механізм дії ібрутинібу полягає в утворенні ковалентного зв'язку з цистеїновим залишком в активній ділянці ТКБ, що призводить до інгібування

її ферментативної активності. Доклінічні дослідження продемонстрували, що ібрутиніб інгібує проліферацію та виживаність злоякісних В-клітин *in vivo*, а також міграцію клітин та їх адгезію до субстрату *in vitro*. У пацієнтів з рецидивуючою В-клітинною лімфомою зайнятість >90% активних ділянок ТКБ у мононуклеарах периферичної крові спостерігалася протягом майже 24 год після додавання ібрутинібу у дозі 2,5 мг/кг маси тіла на добу (175 мг/добу для особи з середньою масою тіла 70 кг).

У пацієнтів з В-клітинними злоякісними новоутвореннями ефективність лікування ібрутинібом зростає при підвищенні дози до 840 мг (що у 1,5 разу вище за максимальну схвалену рекомендовану дозу). Середня рівноважна площа під кривою концентрація – час (AUC; % коефіцієнту варіації), що спостерігалася у пацієнтів з МКЛ при застосуванні ібрутинібу в дозі 560 мг, складає 865 (69%) нг×год/мл. У здорових людей абсолютна біодоступність ібрутинібу натще становила 2,9% (95% довірчий інтервал – ДІ – 2,1–3,9). Ібрутиніб абсорбується після перорального прийому, при цьому медіана T_{max} складає 1–2 год. Показано, що у разі вживання висококалорійної їжі або їжі з високим вмістом жирів C_{max} ібрутинібу збільшується у 2–4 рази, а AUC – приблизно у 2 рази порівняно з прийомом препарату після нічного голодування. Зворотне зв'язування ібрутинібу з білками плазми крові людини *in vitro* складало 97,3%, без залежності від концентрації у діапазоні від 50 до 1000 нг/мл.

Ібрутиніб метаболізується з утворенням декількох метаболітів переважно за допомогою CYP3A і меншою мірою – за допомогою CYP2D6. Активний метаболіт – PCI-45227 – метаболіт дигідродіолу з інгібіторною активністю щодо ТКБ, яка приблизно у 15 разів нижча за таку в ібрутинібу.

Застосування ібрутинібу у лікуванні МКЛ: доказова база

Початково безпека й ефективність ібрутинібу були встановлені у ході міжнародного багатоцентрового відкритого дослідження II фази (Study 1104), результати якого стали підставою для прискореного схвалення застосування препарату при р/р МКЛ (M.L. Wang et al., 2012). Включені до цього дослідження пацієнти мали підтверджений діагноз МКЛ з наявністю транслокації t(11;14) або гіперекспресії цикліну D1 та вимірюваних проявів захворювання (визначених як розмір лімфатичних вузлів ≥ 2 см). Вони отримали щонайменше одну (проте не більше 5) попередню лінію терапії (без часткової або кращої відповіді на застосування останнього режиму або з прогресуванням захворювання після отримання останнього режиму лікування). Пацієнти не повинні були мати функціональних порушень органів. Оцінка функціонального статусу за шкалою

Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) мала становити ≤ 2 бали, абсолютна кількість нейтрофілів щонайменше $0,75 \times 10^9$ /л і кількість тромбоцитів щонайменше 50×10^9 /л. Учасники дослідження (n=115), які відповідали зазначеним критеріям включення, були розподілені на дві групи: ті, що отримали ≥ 2 циклів попереднього лікування бортезомібом (n=50) та <2 циклів лікування бортезомібом або взагалі не отримували цього препарату (n=65). Пацієнтам призначали монотерапію ібрутинібом у добовій дозі 560 мг до прогресування захворювання або до появи неприйнятних проявів токсичності. Чотири пацієнти були виключені з дослідження через швидке прогресування захворювання або адміністративні причини. Загалом 111 учасників дослідження отримали щонайменше одну дозу ібрутинібу, при цьому розрахована медіана тривалості періоду подальшого спостереження склала 15,3 міс. Загальна частота відповіді (ЗЧВ) у всіх пацієнтів становила 68%, при цьому у 21% осіб відзначалася повна відповідь (ПВ), а у 47% – часткова відповідь. Попереднє лікування бортезомібом та вихідні характеристики не впливали на ЗЧВ. Медіана ТВ дорівнювала 17,5 міс (95% ДІ 15,8 – не досягнуто). Медіана часу до розвитку відповіді на лікування становила 1,9 міс (діапазон 1,4–13,7). Медіана часу до досягнення ПВ становила 5,5 міс (діапазон 1,7–11,5). Оцінена медіана ВБП складала 13,9 міс (95% ДІ 7,0 – не досягнуто). Медіана ЗВ не була досягнута. Оцінена частота ЗВ через 18 міс дорівнювала 58%.

Небажані явища, що спостерігалися у дослідженні, переважно були оцінені як 1 або 2 ступеня вираженості; найчастішими з них були діарея (50%), втомлюваність (41%), нудота (31%), периферичні набряки (28%), задишка (27%), запор (25%), інфекції верхніх дихальних шляхів (23%), блювання (23%) та зниження апетиту (21%). Гематологічні небажані явища 3 ступеня вираженості реєструвалися нечасто і включали нейтропенію (16%), тромбоцитопенію (11%) та анемію (10%).

Дані тривалого спостереження за учасниками цього дослідження, яке проводилося з метою оцінювання безпеки й ефективності ібрутинібу (медіана тривалості періоду спостереження – 26,7 міс), продемонстрували стабільну перевагу терапії цим препаратом (M.L. Wang et al., 2015). Медіана тривалості лікування складала 8,3 міс, при цьому 46% пацієнтів отримували лікування протягом >12 міс, а 22% – протягом ≥ 2 років. Результати включали медіану ВБП, що становила 13 міс (95% ДІ 7,0–17,5), ЗВ – 22,5 міс (95% ДІ 13,7 – не оцінено) та медіану ТВ – 17,5 міс (95% ДІ 14,9 – не оцінено). Це узгоджується з даними реєстраційного дослідження та додатково підтверджує профіль ефективності ібрутинібу. Крім того, оцінена

дослідниками ЗЧВ у всіх пацієнтів складала 67% (95% ДІ 57,1–75,3) з частотою досягнення ПВ 23% (95% ДІ 15,1–31,4). У пацієнтів, які отримували попередню терапію бортезомібом (n=48), ЗЧВ дорівнювала 65% (95% ДІ 49,5–77,8), а у тих, хто отримував попереднє лікування леналідомідом (n=27), – 59% (95% ДІ 38,8–77,6). 24-місячна ВБП становила 31% (95% ДІ 22,3–40,4), а ЗВ – 47% (95% ДІ 37,1–56,9). Аналіз безпеки також продемонстрував, що найбільш частими небажаними явищами прогнозовано були діарея, втомлюваність, нудота та задишка; прояви гематологічної токсичності виявилися аналогічними встановленим у основному дослідженні.

У рандомізованому дослідженні III фази порівнювали ібрутиніб (n=139) і темсиролімус (n=141) у пацієнтів з р/р МКЛ (S. Rule et al., 2018). Його результати засвідчили, що ЗЧВ становила 77% у групі ібрутинібу та лише 47% у групі темсиролімусу (P<0,0001). Після завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого дорівнювала 39 міс, медіана ВБП була достовірно більшою при лікуванні ібрутинібом (16 проти 6 міс). Крім того, також відзначалася тенденція до збільшення ЗВ у пацієнтів, рандомізованих у групу лікування ібрутинібом (30 проти 24 міс; P=0,06).

В іншому дослідженні II фази за участю 50 пацієнтів з р/р МКЛ після попередніх курсів терапії (медіана кількості – 3) та завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 47 міс, застосування ібрутинібу у комбінації з ритуксимабом забезпечувало досягнення ПВ у 58% пацієнтів, а медіана ВБП складала 43 міс (P. Jain et al., 2018).

Таким чином, на сьогодні інгібітор ТКБ ібрутиніб переконливо продемонстрував загалом сприятливий терапевтичний профіль у пацієнтів з МКЛ. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США ібрутиніб ($\pm$ ритуксимаб) віднесений до категорії доказовості 2A як варіант другої лінії терапії у пацієнтів з МКЛ. Інші варіанти другої лінії терапії включають рекомендовані режими категорії доказовості 2B: ібрутиніб, леналідомід та ритуксимаб або венетоклакс та ібрутиніб.

Нині рекомендована доза ібрутинібу при лікуванні МКЛ становить 560 мг перорально 1 раз на добу. Препарат приймають до прогресування захворювання або до виникнення проявів неприйнятної токсичності. Терапію ібрутинібом слід припинити при будь-яких проявах негематологічної токсичності 3 ступеня та нейтропенії з інфекцією чи лихоманкою або при проявах

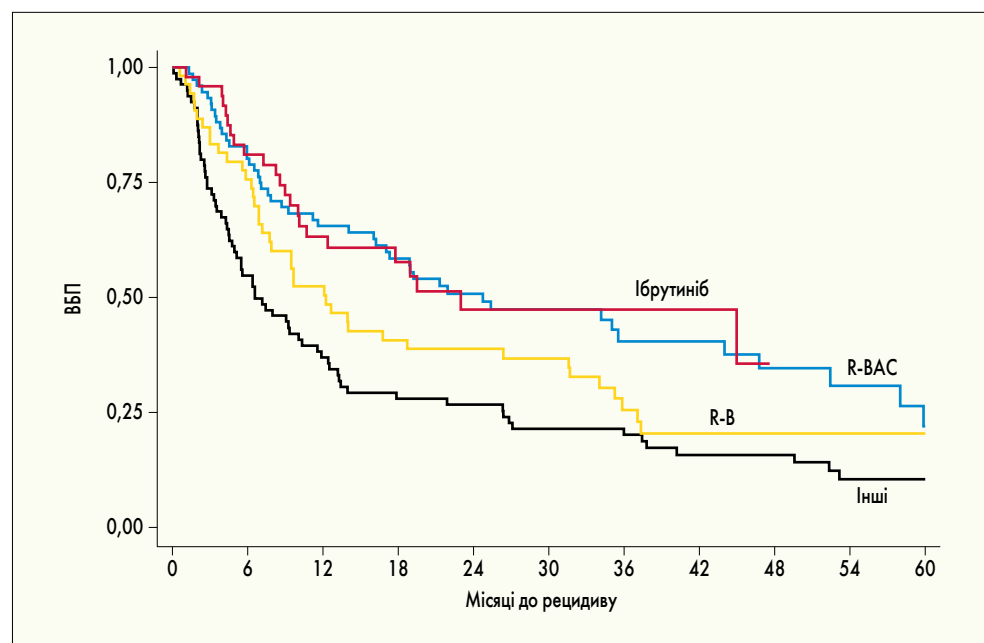


Рис. 1. Криві ВБП залежно від застосовуваного режиму другої лінії терапії.
 $P=0,001$ між групами ібрутинібу та інших режимів; $P=0,002$ між групами R-BAC та інших режимів; $P=0,11$ між групами R-BAC та R-B; $P=0,07$ між групами ібрутинібу та R-B; $P=0,86$ між групами ібрутинібу та R-BAC;
 $P=0,06$ між групами R-B та інших режимів

гематологічної токсичності 4 ступеня. Прийом ібрутинібу можна відновити у стартовій дозі одразу після повернення початкового стану здоров'я пацієнта або усунення симптомів токсичності. У разі подальшого виникнення токсичності доза ібрутинібу може бути знижена до 140 мг/добу. Прийом ібрутинібу має бути припинений, якщо прояви токсичності зберігаються або виникають після двох зменшень дози. При супутньому застосуванні інгібіторів СYP3A рекомендується зниження дози ібрутинібу. У пацієнтів із легким порушенням функції печінки (клас А за класифікацією Чайльда – П'ю) рекомендується знизити дозу ібрутинібу до 140 мг/добу, із помірним порушенням (клас В за класифікацією Чайльда – П'ю) – до 70 мг/добу. Пацієнти з тяжким

порушенням функції печінки (клас С за класифікацією Чайльда – П'ю) мають уникати прийому ібрутинібу. У разі порушення функції нирок корекція дози ібрутинібу не потрібна.

Дані 2020 р.: у фокусі уваги — результати дослідження MANTLE-FIRST

У серпні 2020 р. на онлайн-сторінках журналу *Leukemia* група італійських онкологів (C. Visco et al., 2020) представила дані міжнародного ретроспективного дослідження MANTLE-FIRST. У ньому були оцінені результати лікування загалом 261 пацієнта з МКЛ (медіана віку — 58 років), котрий мав прогресуюче захворювання або перший рецидив на тлі попередньої індукційної терапії цитарабіном

у високих дозах (HD-AraC) у рамках підготовки до АТСК. Лікування цієї категорії хворих є особливо складним, оскільки не розроблено стандартної терапії. ЗВ та ВБП у цьому дослідженні оцінювали від початку терапії порятунку. Попередньо визначене порогове значення у 24 міс використовувалося для віднесення учасників дослідження до групи пацієнтів з раннім прогресуванням захворювання (РПЗ, ≤ 24 міс) або з пізнім прогресуванням захворювання (ППЗ, > 24 міс). Застосовувані режими другої лінії терапії включали комбінацію ритуксимабу та бендамустину (R-B; 21%), R-B та цитарабін (R-BAC; 29%), монотерапію ібрутинібом (19%) та інші режими лікування (31%). При корекції за віком та РПЗ/ППЗ пацієнти, що отримували режим R-BAC, достовірно частіше досягали повної ремісії (63%), ніж хворі, які отримували інші порівнювані режими. Загалом монотерапія ібрутинібом та застосування режиму R-BAC були асоційовані зі значущим збільшенням медіани ВБП (24 та 25 міс відповідно) порівняно з режимом R-B (13 міс) або іншими режимами лікування (7 міс; рис. 1).

У пацієнтів з РПЗ (n=127) застосування ібрутинібу асоціювалося з нижчим ризиком настання смерті порівняно з референтними режимами (відношення шансів 2,41 для режиму R-B; 2,17 – для інших режимів; 2,78 – для режиму R-BAC; рис. 2). Медіана ЗВ у пацієнтів з РПЗ, які отримували лікування ібрутинібом, склала 29,7 міс (ДІ 15,7 – не досягнуто). У цьому контексті ібрутиніб мав перевагу порівняно з режимом R-BAC (медіана ЗВ – 10,3 міс; 95% ДІ 7,7-22,1; P=0,02), режимом R-B (медіана ЗВ – 11,9 міс; 95% ДІ 5,3-28,7; P=0,02) або іншими підходами до лікування (медіана ЗВ – 12,8 міс; 95% ДІ 6,9-16,6; P=0,02).

У пацієнтів з ППЗ (n=134) не спостерігалось достовірної різниці між лікуванням ібрутинібом та режимами на основі бендамустину. Застосування ібрутинібу у пацієнтів з р/р МКЛ асоціювалося із покращенням результатів лікування у підгрупі пацієнтів із РПЗ.

Отже, результати дослідження MANTLE-FIRST дозволили зробити висновки, важливі для клінічної практики (C. Visco et al., 2020):

- режим R-BAC і монотерапія ібрутинібом асоціюються з досягненням аналогічних показників ВБП;
- пацієнти з РПЗ (рецидив або прогресування захворювання через ≤ 2 роки після діагностування МКЛ) мали достовірно кращі результати лікування ібрутинібом за ВБП та ЗВ; при цьому жоден пацієнт не отримував бендамустин як компонент режиму попередньої індукційної терапії, що додатково підсилює значення зроблених висновків на користь ібрутинібу;
- у пацієнтів із ППЗ застосування режимів R-B та R-BAC характеризувалося показниками виживаності, аналогічними з такими при застосуванні ібрутинібу;
- у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії з використанням інших режимів, були продемонстровані достовірно гірші результати.

Хоча когортне дослідження MANTLE-FIRST 1 є ретроспективним за дизайном, його безсумнівно перевагою є порівняння найбільш часто застосовуваних на практиці режимів другої лінії терапії. Його результати чітко вказують на перспективність і доцільність призначення ібрутинібу пацієнтам із рецидивами та прогресуванням МКЛ.

CP-199299

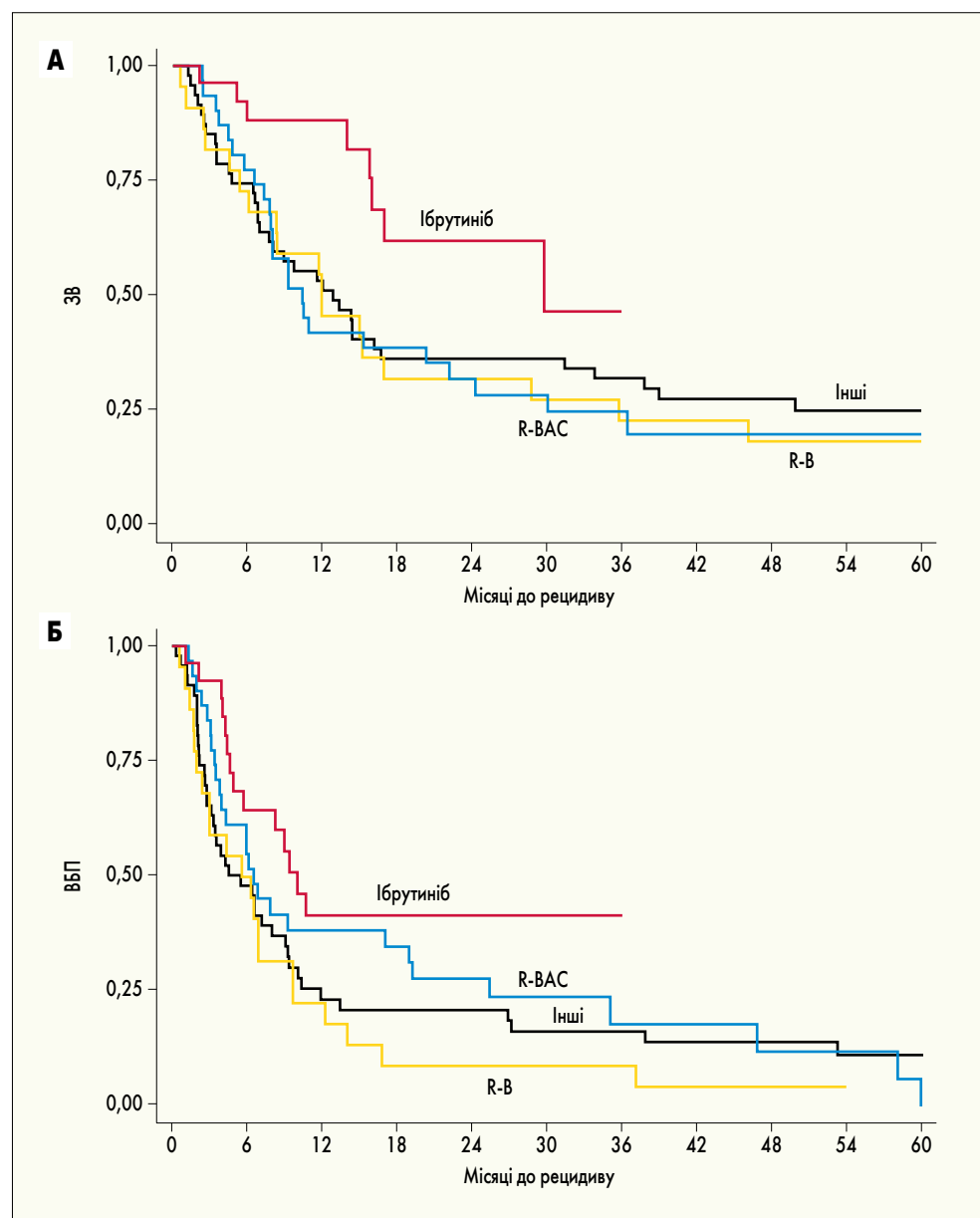


Рис. 2. Криві виживаності у пацієнтів з РПЗ залежно від застосовуваного режиму другої лінії терапії. А – 3В при використанні ібрутинібу порівняно з режимами R-B та R-BAC ($P=0,02$), а також ібрутинібу порівняно з іншими режимами ($P=0,03$). Б – ВБП при введенні ібрутинібу порівняно з режимом R-B ($P=0,01$), ібрутинібу порівняно з іншими режимами ($P=0,02$), ібрутинібу порівняно з режимом R-BAC ($P=0,23$)

[illegible]

Ozalyс — делікатний догляд за шкірою та слизовими оболонками під час і після протипухлинного лікування

За останні роки відбувся значний прорив у лікуванні пацієнтів із різними злоякісними новоутвореннями. Завдяки впровадженню сучасних терапевтичних стратегій із застосуванням високоефективних лікарських засобів (хіміопрепаратів, таргетних та імунomodуючих засобів), променевої терапії вдалося істотно продовжити виживаність хворих. Однак завданням медицини XXI століття є не лише усунення хвороби та збільшення тривалості життя (що, без сумніву, є першочерговим завданням), а й збереження або покращення якості життя.

Сучасний підхід до лікування хворого має бути комплексним, індивідуалізованим і міждисциплінарним. Сьогодні лікарі відійшли від словосполучення «лікувати хворобу», натомість у центрі уваги є сам пацієнт, який має певні індивідуальні особливості та потреби. Крім того, залучення до лікувального процесу фахівців різних спеціальностей дозволяє охопити широкий спектр проблем, які можуть виникати не тільки на тлі хвороби, а й у ході лікування основного захворювання. Так, часто на тлі агресивного протипухлинного лікування страждають шкіра та слизові оболонки, що негативно впливає на якість життя хворого.

Дерматологічна токсичність — це поширене побічне явище, зумовлене протипухлинним лікуванням, яке виникає частіше, ніж розлади функції шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея). Різні напрями терапії (променева, таргетна, хімотерапія, імунотерапія) провокують розвиток різних видів дерматотоксичності.

Дерматотоксичність, пов'язана з дією класичних цитостатиків і гормональних препаратів, включає сухість шкіри, зміни з боку волосся та нігтів. Антиметаболіти, такі як капецитабін, 5-фторурацил, можуть спричинити долонно-підштовий синдром, який характеризується появою еритеми, набряку, пухирів, виразок і десквамації шкіри, провокує розвиток парестезії, біль і свербіж (G. Fabbrocini et al., 2012). Застосування алкілюючих агентів асоційоване з виникненням алопеції, гіперпігментації та підвищенням радіочутливості. Антиміотичні засоби можуть викликати патологічні зміни нігтів, макуло-папулярний висип, еритему та алопецію. Препарати, котрі впливають на ДНК (блеоміцин, інгібітори топоізомери, можуть спричинити появу еритеми, пароніхії, алопеції, гіперпігментації та склеротичні зміни (N. Heidary et al., 2008). Пригнічення рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) за допомогою моноклональних антитіл та інгібіторів тирозинкінази зазвичай зумовлює вугровий, папуло-пустульозний висип і ксероз. Появу вугроподібного висипу відмічають 67-86% онкохворих, котрі отримують інгібітори EGFR (E. Roe et al., 2006). Іншими поширеними проявами дерматотоксичності при застосуванні EGFR-інгібіторів є пароніхія (запалення бічного нігтьового валика), порушення нормального росту волосся (на волосистій поверхні голови, обличчя, а також вій), макуло-папулярний висип, тріщини, телеангіектазії, мукозити, долонно-підштовий синдром, післязапальна гіперпігментація (S. Segaert et al., 2005; 2009; I. Luru et al., 2015). Виникнення цих побічних ефектів є очікуваним, адже EGFR експресується у шкірі (у кератиноцитах, фолікулярному епітелії, потових і сальних залозах), а пов'язаний з EGFR сигнальний шлях бере участь у підтримці гомеостазу волоссяних фолікулів (A.F. Galimont-Collen et al., 2007). Прийом анти-PD-1-інгібіторів імунних контрольних точок асоційований із розвитком висипу, вітіліго та свербіжем (V.R. Belum et al., 2016; O. Abdel-Rahman et al., 2015; S.M. Goldinger et al., 2016).

Часто на тлі протипухлинного лікування виникають дисфункція кератиноцитів і порушення проліферації та диференціації епідермальних стовбурових клітин. Клінічно це проявляється сухістю та лущенням шкіри, що характерне для більшості видів хімотерапевтичного лікування. Запальні зміни та свербіж змушують пацієнтів розчухувати шкіру (R. Agha et al., 2007).

Радіаційний дерматит може з'явитися у будь-якого онкохворого після променевої терапії та супроводжується болем і гострими шкірними реакціями, такими як дискомфорт, підвищена чутливість, свербіж і печіння.

За результатами британського дослідження, найчастішим побічним ефектом променевої терапії з боку шкіри є суха або волога десквамація.

У дослідженні Hae-Jin Suh Oh та співавт. (2020) за участю 114 онкопацієнтів, у яких було виявлено дерматотоксичність хімотерапії та таргетної терапії, найчастішими побічними ефектами були свербіж, ксероз, долонно-підштовий синдром, алопеція та папуло-пустульозний висип. Більшість пацієнтів повідомили про наявність одного шкірного симптому (56,1%), тоді як 32,5 та 11,4% хворих — про два та три симптоми. Згідно з визначеннями опитувальників Загальної функціональної оцінки терапії раку (FACT-G), Дерматологічного індексу якості життя (DLQI) та Skindex-16, шкірні симптоми істотно впливали на якість життя незалежно від типу терапії (хіміо- чи таргетна терапія).

Дерматотоксичні ефекти не несуть загрози життю пацієнта, однак значно впливають на його якість. Інколи тяжкі прояви дерматотоксичності є причиною деескалації чи навіть припинення основного лікування. У цьому аспекті актуальним є питання оптимального догляду за шкірою та слизовими оболонками із застосуванням делікатних гігієнічних і зволожувальних засобів, які не чинитимуть додаткового подразнюючого впливу, а будуть захищати шкіру та слизову оболонку й зменшувати прояви дерматологічної токсичності.

Історія появи бренду дерматологічної косметики **Ozalyс** базується на власному досвіді Ізабель Гійомар, яка перемогла рак грудної залози і пізніше стала засновницею проекту. У ході протипухлинного лікування у Ізабель виникли побічні ефекти з боку шкіри, через що вона відмовилася від використання звичайної доглядової косметики. Натомість ця ситуація спонукала Ізабель Гійомар створити власний продукт, який заповнив би порожню на той час нішу спеціальної дерматологічної косметики для онкологічних пацієнтів. Так з'явився французький бренд **Ozalyс**, представлений лінійкою засобів, адаптованих до потреб пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Ozalyс — перший косметичний бренд, який поєднав у собі цілу лінійку засобів з догляду за шкірою та слизовими оболонками, що запобігають виникненню або зменшують інтенсивність побічних явищ з боку шкіри та слизових оболонок на тлі протипухлинного лікування.

Особливістю засобів **Ozalyс** є відсутність речовин, що можуть чинити негативний вплив на організм людини. Зокрема, це стосується інгредієнтів із гормоноподібними властивостями, яких вкрай важливо уникати пацієнтам із деякими видами раку (грудної залози, яєчника тощо). Засоби дерматологічної косметики також не містять фталатів, похідних алюмінію, ультрафіолетових фільтрів та інших інгредієнтів з відомими фотосенсибілізуючими властивостями, парабенів, феноксиетанолу, кремнійорганічних сполук і сульфатів. Натомість безпечність усіх складових компонентів була перевірена в дослідженнях *in vitro* та/або *in vivo*. Основними діючими компонентами дерматокосметики **Ozalyс** є аквакактин (*AquaCacteen*), СМ-глюкан гранулят (*СМ-Glucan Granulate*), анакрин, синодор (*Sinodor*) CQ, екстракт імбиру, алантоїн, гіалуронова кислота, провітамін В₅, матриксил (*Matrixyl*) 3000, зинцидон®, діатомова земля, хлоргексидин.

Аквакактин — екстракт кактуса опунції індійської (*Opuntia ficus-indica*), який володіє заспокійливими, протизапальними та зволожуючими властивостями. *Opuntia ficus-indica* багата на розчинні та нерозчинні волокна, містить вітаміни А, В₁, В₂, В₃, С, калій, кальцій, магній. Крім того, у рослині виявлено кислоту (piscidic acid),

котра є хелатором заліза та перешкоджає зв'язуванню активних форм кисню (які можуть утворюватися під дією ультрафіолетових променів) з іонами заліза.

У ході дослідження *in vivo* за участю 20 добровольців виявлено, що нанесення 2% розчину аквакактину на попередньо подразнену лаурилсульфатом натрію ділянку шкіри чинить виражену заспокійливу дію. Протизапальна дія аквакактину пов'язана з інгібуванням вивільнення пептиду, що кодується геном кальцитоніну (*calcitonin gene-related peptide, CGRP*), який бере участь у запальній відповіді. *CGRP* — це пептид, що синтезується у центральних і периферичних нейронах, володіє потужною судинорозширювальною дією та бере участь у ноцицепції. Що стосується шкіри, то *CGRP* бере участь в індукції запалення та розвитку свербіжу за рахунок активації опасистих клітин і вивільнення гістаміну (рис.). У дослідженні *in vitro* було показано, що застосування 2% аквакактину в культурі клітин після їх стимуляції капсаїцином для відтворення запальної реакції знижує вивільнення *CGRP* на 42%. Ефективне зволоження гелем для душу з вмістом 2% аквакактину підтверджене корнеометричним дослідженням у 20 добровольців, які щоденно застосовували засіб.

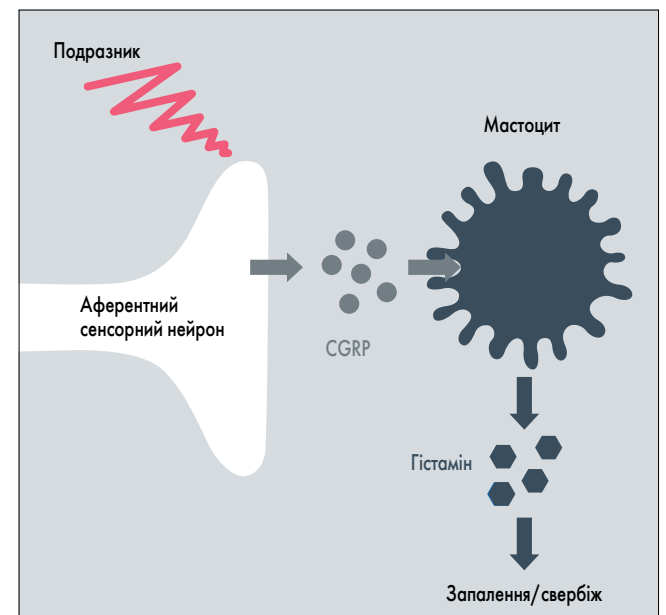


Рис. Сенсорна система шкіри

СМ-глюкан гранулят є похідним β-глюкану — полісахариду, який є натуральним компонентом дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. β-глюкан чинить імуностимулюючу дію на макрофаги, які після активації набувають здатності поглинати і руйнувати клітинний дебрис і патогенні мікроорганізми, крім того, вони беруть участь у процесах структурної перебудови шкіри. СМ-глюкан гранулят є біологічно активним похідним β-глюкану, котрий зберігає всі властивості свого попередника, однак є високоочищеним і водорозчинним. Деякі автори вказують на позитивний вплив цього компонента на шкіру, що зазнає інтенсивного стресового впливу: застосування СМ-глюкану грануляту перед дією несприятливого чинника сприяє збереженню бар'єрної функції та рівня гідратації шкіри, після — швидшому відновленню шкіри та зменшенню чутливості.

Гіалуронова кислота є фізіологічним компонентом сполучної тканини, що підтримує вологість і тургор шкіри, а також володіє протизапальними властивостями, сприяє регенерації. Гіалуронова кислота бере участь у трьох фазах процесу загоєння. Спочатку відбувається деполімеризація гіалуронової кислоти, при цьому збільшується вміст її олігомерів (коротких ланцюгів).

Олігомери стимулюють експресію генів, пов'язаних із запаленням, і сприяють розширенню судин. Потім, у процесі перебудови тканини, вони посилюють міграцію та проліферацію фібробластів і кератиноцитів у міжклітинному матриксі. Одночасно вони стимулюють поділ клітин ендотелію та сприяють ангіогенезу. Згодом олігомери зникають для припинення процесу проліферації, формується довголанцюгова гіалуронова кислота. Завдяки своїй здатності до утворення плівки гіалуронова кислота у складі засобів для гігієни ротової порожнини сприяє збереженню води, що міститься в слизовій оболонці, таким чином допомагаючи боротися з сухістю в роті. За рахунок загоювальних властивостей гіалуронова кислота також сприятливо впливає на афти.

Анакрин — екстракт екліпти білої (*Eclipta alba*). Дослідження показали, що екліпта уповільнює випадання волосся, стимулює ріст і захищає волоссяні фолікули. У 60% осіб, які застосовували **лосьйон ніжний для шкіри голови**, що містить компонент анакрин із концентрацією 3%, відзначалося значуще збільшення співвідношення кількості волосся у фазі анагену/телогену, порівняно з 0% осіб у групі плацебо.

Агресивне лікування раку негативно впливає на стан усієї поверхні шкіри, особливо обличчя. Лінійка косметики Ozalys передбачила і засіб із догляду за обличчям — **крем зволожуючий для обличчя денний та нічний**, що містить акваактин, СМ-глюкан гранулят і матриксил 3000. До переваг засобу належить глибоке та тривале зволоження шкіри без комедогенного ефекту. У ході випробування за участю 31 жінки віком 53-65 років з atopічною, сухою та чутливою шкірою при нанесенні засобу двічі на день 97% учасниць відмітили зволожуючий, заспокійливий і захисний ефект.

Для решти поверхні шкіри розроблений спеціальний засіб для догляду за тілом — **спрей-міст зволожуючий для тіла**, до складу якого входять акваактин, СМ-глюкан гранулят і провітамін В₅. Завдяки легкій текстурі він швидко поглинається шкірою, не потребує втирання, а зручна упаковка не вимагатиме великих зусиль для нанесення засобу на потрібну ділянку шкіри. Ці нюанси мають велике значення для онкохворих з обмеженою

руховою активністю та надмірною втомлюваністю внаслідок основного лікування.

Деякі нові препарати для хіміотерапії і таргетної терапії можуть спричиняти значне пошкодження шкіри кінцівок і розвиток долонно-підшовного синдрому, або долонно-підшовної еритродизестезії. Здебільшого уражаються ділянки шкіри, що зазнають тиску або постійного тертя. Через кілька тижнів лікування можуть виникати поверхневі або глибокі тріщини. Цей синдром може значно знижувати якість життя. Застосування **крему зволожуючого для рук, ніг та нігтів** уповільнює розвиток цього побічного ефекту та зменшує його вираженість.

Шкіра онкопациєнтів також потребує делікатного та ретельного очищення. Лінійка засобів Ozalys включає **крем для душу для тіла та шкіри голови** з акваактином, провітаміном В₅ та алантоїном. **Крем-дезодорант** Ozalys не містить спирту та похідних алюмінію, а тому не чинить подразнювального та сенсibiliзуючого ефекту. Діючими речовинами крему-дезодоранту є акваактин, провітамін В₅, синодор СQ та діатомова земля.

Протипухлинне лікування чинить несприятливий вплив на шкіру голови та волосся, порушує цикл росту волосся. **Шампунь делікатний** Ozalys з акваактином, анакрином та алантоїном має кремову текстуру, забезпечує дбайливе очищення і легке розчісування волосся, зміцнює його та має заспокійливу дію. Після випадіння волосся слід розглянути можливість застосування **лосьйону ніжного для шкіри голови** із заспокійливим, зволожуючим і живильним ефектом, що доведено в дослідженнях *in vivo* (через 4 год після нанесення засобу зменшується трансепідермальна втрата води за рахунок утворення захисної плівки на поверхні шкіри) та клінічному дослідженні.

Окрім побічних ефектів з боку шкіри, протипухлинне лікування чинить негативний вплив на слизові оболонки, провокуючи сухість і підвищену схильність до пошкодження. З метою захисту слизового бар'єра до доглядової лінійки Ozalys увійшов **крем для інтимної гігієни** з молочною кислотою, який після нанесення утворює захисну плівку на поверхні слизової оболонки та зменшує відчуття сухості.

Щоденний догляд за ротовою порожниною в онкохворих викликає значний дискомфорт через сухість та підвищену чутливість слизової оболонки. Для делікатного догляду за слизовою оболонкою ротової порожнини були розроблені **зубна паста делікатна** з провітаміном В₅, низькоабразивним діоксидом кремнію й екстрактом імбиру. Слід зазначити, що цей засіб підходить для осіб, у яких на тлі протипухлинного лікування виникли порушення смаку та/або нудота. Для комплексного догляду за ротовою порожниною створена **рідина для полоскання ротової порожнини** з гіалуроновою кислотою, хлоргексидином біглюконатом, провітаміном В₅. У дослідженнях *in vitro* на експериментальній моделі індукованого мукозиту було показано, що рідина для полоскання ротової порожнини активує протизапальний сигнал, знижуючи утворення оксиду азоту, а також має антиапоптозичну дію за рахунок зменшення загибелі клітин у культурі фібробластів слизової оболонки ясен. Таким чином, засіб володіє знеболювальною, захисною та загоювальною дією.

У виробництві косметичних засобів Ozalys використовується запатентована упаковка TUBAIRLESS®, що запобігає контакту внутрішнього вмісту з повітрям, захищає продукт від іншого зовнішнього впливу під час виробництва та використання, забезпечує точне дозування. Завдяки цій технології пакування розробники відмовилися від 96% консервантів, крім одного консерванту з антибактеріальними властивостями (бензоат натрію) і одного консерванту з протигрибковими властивостями (хлорфенезин).

Скоро на ринку України з'явиться спеціальна дерматологічна косметика Ozalys для онкологічних пацієнтів, що стане важливим етапом покращення результатів лікування. Адже разом з продовженням виживаності таких хворих важливо забезпечити гідний рівень життя та максимально запобігти та/або усунути побічні ефекти протипухлинної терапії.

Підготувала **Ілона Цюпа**

Матеріал підготовлений за підтримки компанії «Іннотек».



**ЖИТТЯ
НАДТО ЦІННЕ.
КРАСА
ТАКОЖ.**



LABORATOIRE
Ozalys

+33 (0)2 32 09 42 00
contact@laboratoireozalys.com
<https://www.ozalys.com/>



**ДЕРМАТОКОСМЕТИЧНА
ЛІНІЙКА ЗАСОБІВ**
призначена для підтримки
пацієнтів під час і після лікування
онкологічного захворювання

**ІННОВАЦІЇ ДЛЯ
НАЙВРАЗЛИВІШИХ**

“ Як і більшість людей,
які перемогли онкологічне
захворювання, я відчувала
необхідність надати сенс цьому
випробуванню. ”



Isabelle GUYORMARCH
3 роки працювала над створенням
OZALYS після боротьби з агресивним
раком молочної залози 3 стадії.

Адреса для звернень в Україні: Представництво «Лаборація Іннотек Інтернасьйональ»
Україна 01001 Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська 6/5тел. 044 278-06-38. innotech@innotech.com.ua

Безперервне навчання — обов'язок кожного лікаря

2020 р. став справжнім випробуванням для усіх сфер життя людини, що змусило світ перерозподілити пріоритети та швидко адаптуватися до нової реальності. Сталося безліч змін, проте збереження здоров'я та життя людей було, є і буде пріоритетом для лікарів і науковців. Медицина не стоїть на місці, щороку з'являються прогресивні методи діагностики різних хвороб, розробляються та досліджуються інноваційні методи лікування, змінюються підходи до ведення хворих. У цьому аспекті українські осередки медичної науки несуть важливу місію — підвищувати обізнаність і професіоналізм вітчизняних лікарів.

Великою гордістю нашого тематичного номера є тісна співпраця з провідними українськими науковцями, які докладають значних зусиль для поглиблення знань лікарів, покращення рівня медичної допомоги та впровадження міжнародних стандартів та інновацій в українську медицину.

Олексій Олексійович Ковальов — експерт Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор, — незмінний експерт тематичного номера «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія». Цього року з-під пера професора вийшло 3 книги: «Симптоматическая и поддерживающая терапия в онкологии», «Кожные осложнения терапии рака» (у співавторстві з доктором медичних наук, професором Тетяною Вікторівною Святенко) та «Синдром портальной гипертензии». Для колективу Видавничого дому «Здоров'я України» великою приємністю є можливість презентувати доробок наших науковців.



Ковалев А.А. Симптоматическая и поддерживающая терапия в онкологии

(К.: «САММИТ-КНИГА», 2020)

Як зазначив у короткому вступному слові відповідальний редактор проф. Б.Т. Білінський, книга відомого вченого і лікаря, професора О.О. Ковальова «Симптоматична і підтримуюча терапія в онкології» унікальна за об'ємом охоплених проблем. Автор зібрав цінні спостереження зі своєї багаторічної практики та численних зарубіжних публікацій, науково систематизував їх і виклав у доступному для практичного лікаря вигляді. Зрозуміло, що клініцист, особливо початківець, не може знати про усі «підводні камені» в руслі злоякісної хвороби. Тому презентована книга стане настільним керівництвом для багатьох клінічних онкологів, які зможуть знайти в ній відповіді на численні запитання, що виникають у процесі лікування онкологічних хворих. Допитливий читач знайде потрібні йому дані в 30 розділах книги, що відзначаються глибиною теоретичного підходу і практичним спрямуванням.



По всей видимости, врачей не заботят неопасные для жизни побочные эффекты лечения... Облысение, тошнота и рвота, диарея, закупорка вен, финансовые проблемы, развалившиеся браки, перепуганные дети, потеря либидо, утрата самоуважения и прежнего облика не волнуют докторов.

Политик, активист и филантроп Роуз Кушнер, возглавившая войну против рака в 1970-х годах

То, что я могу спасти человека от боли и мучительных страданий, является моей неотъемлемой и самой большой врачебной привилегией.

Альберт Швейцер, врач, музыкант, гуманист, философ, лауреат Нобелевской премии мира 1952 г.

Поддерживающая терапия является частью медицинской помощи. Объектом поддерживающей терапии и психологической поддержки остаются пациенты всех возрастов с хроническими изнуряющими и опасными для жизни болезнями, а также члены их семей.

Сегодня к лечению больного, страдающего раком, привлекаются не только онкологи и онкохирурги, но также специалисты по паллиативной и симптоматической медицине, терапии боли, диетологи, реабилитологи, психологи, логопеды, специалисты по уходу, социальные работники, волонтеры. Состав команды, контролирующей симптомы рака и осложнения противоопухолевой терапии, продолжает расти.

Врачи, участвующие в помощи онкологическим пациентам, должны обладать навыками эффективной коммуникации, уметь слушать, определять цели и предпочтения больного, помогать в принятии решений и эффективно взаимодействовать со всеми лицами, участвующими в уходе за пациентами.

В 60-е годы XX столетия, когда идеи паллиативной и поддерживающей терапии в онкологии еще не существовало, больные нередко оставались один на один со своей болезнью. «Доктор, вы выгоните меня, если мне не станет легче?», — спрашивали пациенты отделений химиотерапии своих врачей.

Сегодня, согласно современной модели ESMO, поддерживающее лечение должно начинаться в момент постановки онкологического диагноза и продолжаться до выздоровления или смерти больного.

Можно с уверенностью утверждать, что цели лечения рака не могут быть в полной мере достигнуты без применения методов паллиативной, симптоматической и поддерживающей терапии.

Рак — особенная болезнь. Каждый, кто с ней близко соприкасается, постепенно становится другим человеком. Эта касается всех — и больных, и врачей. Силы для этой борьбы нужны и тем, и другим.



Работа норвежского скульптора Фредерика Раддума, которая говорит о том, чтобы человек никогда не сдавался. Всегда найдутся те, кто поддержит в трудную минуту.
Галерея Брандstrup. Осло, Норвегия

Ковалев А.А., Святенко Т.В. Кожные осложнения терапии рака: Руководство для онкологов, дерматологов и семейных врачей с иллюстрациями

(К.: «САММИТ-КНИГА», 2020)



Практичне керівництво «Кожные осложнения терапии рака» призначене для всіх лікарів, що беруть участь у проведенні симптоматичної та підтримувальної терапії в онкології. Книга складається з 30 розділів, присвячених побічним ефектам та ускладненням терапії раку.

Це керівництво, у підготовці якого брали участь проф. Т.В. Святенко та к. мед. н. Н.Г. Уржумова, ґрунтується на міждисциплінарному підході і є освітнім ресурсом. У ньому дано рекомендації лікарям щодо профілактики та лікування шкірної токсичності, а також навчання пацієнтів і членів їхніх сімей методів захисту шкіри під час проведення протипухлинної терапії.

Ілюстроване керівництво містить розділи з лікування пацієнтів з вугровим висипом, тріщинами шкіри, ушкодженням нігтів, ксерозом, гіпер- і гіпопигментацією шкіри та нігтів, свербіжем шкіри, долонно-підшововим синдромом, алопецією, мукозитом, шкірними ускладненнями хіміо-, імунотерапії, таргетної та променевої терапії раку.

Книга дасть змогу розширити професійний кругозір лікарів різних спеціальностей для ефективнішого лікування їхніх пацієнтів.

Дерматологический диагноз насчитывает более 3000 нозологических форм и является одним из самых сложных в практической медицине. Причиной заболеваний кожи могут быть любые виды инфекций, аллергические и иммунологические реакции, опухолевые паранеоплазии, неопухольевые заболевания внутренних органов.

С развитием клинической фармакологии в середине XX века возникла проблема кожных осложнений как результата токсического влияния на кожу новых лекарственных препаратов. Эта проблема особенно обострилась после начала широкого применения химиотерапии злокачественных опухолей.

Дерматологические осложнения от использования антимитотических агентов, ингибиторов микротрубочек, противоопухолевых антибиотиков, целевых препаратов, блокирующих многочисленные сигнальные пути, и ингибиторов иммунных контрольных точек (check-point) многочисленны и разнообразны. Нередко эти осложнения являются не только причиной ухудшения качества жизни больных, но могут привести к отмене противоопухолевой терапии и повлиять на долгосрочную выживаемость пациентов.

Врач-дерматолог давно должен стать частью мультидисциплинарной команды, однако в штате большинства онкологических клиник таких специалистов нет. Все еще существует пробел, основанный на отсутствии диалога между различными медицинскими специальностями, которые участвуют в лечении пациентов с кожными осложнениями противоопухолевой терапии.

Вплоть до середины XX века проблемы кожной токсичности как осложнения лекарственной терапии не существовало. Особую актуальность проблема приобрела с развитием химиотерапии злокачественных новообразований. Использование новых синтетических цитостатиков и биопрепаратов послужило началом революции в лечении рака, однако привело к увеличению числа побочных реакций и осложнений, в том числе дерматологических, многие из которых являются тяжелыми, а некоторые угрожают жизни пациентов.

Поражения кожи, волос, ногтей и слизистых являются частым и распространенным побочным эффектом многих видов противоопухолевого лечения. У больных, получающих терапию против рака, частота кожных осложнений составляет 40%, уступая нейтропении и опережая частоту возникновения тошноты, рвоты и диареи.

Дополнительными факторами риска дерматологической токсичности являются возраст больных, степень сухости кожи, фототип кожи по классификации Фитцпатрика, длительность воздействия солнечных лучей и предшествующие заболевания.

Кожные осложнения во время химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии и лучевой терапии имеют свои отличия. Дерматологическая токсичность может быть ранней, промежуточной и поздней.

В руководстве представлены множественные иллюстрированные примеры кожной токсичности во время терапии рака, даны практические рекомендации по их профилактике и лечению.

Лікування онкологічних захворювань, безумовно, є одним із найбільш значущих напрямів сучасної медицини. Нові лікарські засоби з високою специфічністю і вибірковою дією на клітини-мішені дають змогу збільшити тривалість життя хворих, що є найголовнішим критерієм успіху терапії.

Однак розвиток побічних реакцій, зокрема, ураження шкіри, може значно впливати на якість життя онкологічних хворих і навіть викликати необхідність перервати лікування. Знання дерматологічних ускладнень протипухлинної терапії і методів боротьби з ними є необхідною умовою професійної підготовки лікарів, які беруть участь у веденні хворих на рак.

Це видання, створене на основі аналізу національних і міжнародних практичних гайдлайнів та власного досвіду експертів з онкології і дерматології, може служити хорошим навчальним посібником для онкологів, дерматологів, лікарів загальної практики і сімейної медицини та студентів вищих навчальних закладів медичного профілю, які прагнуть оволодіти знаннями.

Л.А. Болотна,
доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри дерматовенерології Харківської
медичної академії післядипломної освіти

Упродовж останніх років досягнуто істотних успіхів у лікуванні злоякісних захворювань, але водночас онкологи зіткнулися зі значною системною токсичністю. Побічні ефекти з боку шкіри трапляються доволі часто. Вони можуть значно погіршувати якість життя пацієнта. Важливо і те, що ці ефекти нерідко призводять до зниження дози або навіть до припинення терапії раку, що негативно впливає на результат лікування. Онкологам і дерматологам важливо знати найпоширеніші типи шкірних побічних реакцій протипухлинної медикаментозної терапії, щоб успішно боротися з ними.

Книга, яка створена на власному досвіді у співдружності досвідчених спеціалістів – дерматолога та онколога, – буде корисною практичним лікарям у повсякденній праці.

Я.В. Шпарик,
кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології
та медичної радіології Львівського національного
медичного університету ім. Данила Галицького



Ладонно-подошвенная эритродизестезия является осложнением терапии большинством цитостатиков и таргетных препаратов (наблюдение Н.Г. Уржумовой)

Например, анагеновая алопеция, возникающая при проведении химиотерапии и лучевой терапии, обратима. Полное восстановление волос происходит через 3-6 месяцев после завершения лечения.



Женщина завершила лечение по поводу рака яичника. Алопеция полностью исчезла, и рост волос восстановился через 6 месяцев после окончания курсов химиотерапии препаратами платины и таксанами (наблюдение Н.Г. Звонаревой)



Афтозный стоматит на фоне химиотерапии метотрексатом



Кератоакантома на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы



Sweet-синдром (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) как следствие комбинированной терапии гемцитабином и мастинибом (наблюдения Н.Г. Уржумовой)



Абразивный преанкерозный хейлит Манганотти как осложнение терапии рака цитостатиками гемцитабином и карбоплатином (наблюдение Н.Г. Уржумовой)



Кожная сыпь во время терапии цетуксимабом I и III степени токсичности (наблюдение Н.Г. Уржумовой) свидетельствует об эффективности таргетной терапии



Абразивный преанкерозный хейлит Манганотти, успешно леченный с помощью фотодинамической терапии (наблюдение А.Н. Рябошапки)

Ведение больных с асцитом, гепаторенальным синдромом, портосистемной энцефалопатией, портальной холангиопатией, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, тромбозом воротной вены и другими осложнениями цирроза и первичного рака печени до сих пор представляет для клиницистов трудную задачу.

В терминальных стадиях заболевания эффективная реабилитация больных невозможна без выполнения ортотопической трансплантации печени, которая быстро устраняет симптомы печеночно-клеточной недостаточности и нормализует портальную циркуляцию, однако доступность трансплантации в нашей стране по многим причинам остается низкой.

Автор книги является одним из основоположников трансплантации печени в Украине. При его непосредственном участии более двадцати лет назад были выполнены первые подобные операции в нашей стране, что делает настоящее руководство особенно ценным.

Руководство профессора Алексея Алексеевича Ковалева «Синдром портальной гипертензии», имеющего опыт лечения больных в хирургии, трансплантологии и онкологии, несомненно, станет востребованной книгой, которая будет необходима всем врачам, интересующимся этой сложной проблемой.

О.Г. Котенко,
доктор медицинских наук, профессор,
лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники,
руководитель Центра хирургии печени и поджелудочной железы

«Синдром портальной гипертензии» является необычным и ярким примером современной медицинской литературы. Многолетний опыт работы в хирургии, трансплантологии и онкологии позволяет автору увидеть проблему в целом, предлагая конкретные решения разнообразных клинических ситуаций, которые ежедневно сопровождают больных с хронической печеночной недостаточностью.

Несмотря на сложность патологии, особенно у лиц с онкологическими заболеваниями, книга пронизана уверенностью в возможности оказания реальной помощи этим пациентам. Уверен, что она займет видное место в ряду подобной научной литературы и поможет врачам в их непростом ежедневном труде.

О.О. Руммо,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси,
директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь



Ковалев А.А. Синдром портальной гипертензии

(рецензенты – проф. О.Г. Котенко, проф. О.О. Руммо.
К.: «САММИТ-КНИГА», 2020)

Книга «Синдром портальной гипертензии» є продовженням керівництва «Трансплантація печінки», виданого у співавторстві з О.С. Никоненко, С.М. Гриценко, Т.М. Никоненко у 2000 р. Після проведення серії перших в Україні трансплантацій минуло понад 20 років, але і сьогодні в нашій країні цю операцію виконують у небагатьох центрах, вона не доступна всім, хто її потребує.

У цьому керівництві автор використовує досвід роботи в хірургії, трансплантології й онкології, що зумовлює інтерес до нього хірургів, онкологів, гепатологів та всіх лікарів, яких цікавить проблема портальної гіпертензії. Книга не містить рекламної інформації.

За тысячу лет до того, как у западных врачей возник интерес к проблеме портальной гипертензии, Авиценна в своем трактате «Канон врачебной науки» описал болезнь Soddat al-Kabed va al-Masarigha (окклюзия печени и кишечника), которая возникает при нарушении проходимости воротной вены. В этой рукописи не только впервые приведены симптомы заболеваний, которые сейчас хорошо известны как асцит, спонтанный бактериальный перитонит, портосистемная энцефалопатия, но и даны рекомендации по их лечению.

Исторической вехой в изучении синдрома портальной гипертензии стали сосудистые операции портосистемного шунтирования, родоначальником которых является хирург Николай Экк. В 1877 г. он опубликовал результаты своих экспериментов, а через десять лет успешно наложил первый в мире портокавальный анастомоз «женщине-кухарке, страдающей циррозом печени и огромным асцитом». Важно отметить, что после операции асцит исчез и больная выздоровела.

Можно утверждать, что ни при одном заболевании не было предложено столько разнообразных и экзотических методов лечения, как при синдроме портальной гипертензии. Хотя сегодня большинство операций представляют исторический интерес, они позволяют лучше понять эволюцию хирургической мысли последнего столетия.

Гегель писал, что «прогресс – это серия отрицаний». Именно так происходило с операциями, направленными на лечение портальной гипертензии. Оказалось, что более чем 200 разнообразных хирургических вмешательств можно заменить одной трансплантацией печени, которая была разработана в Питтсбурге хирургом Томасом Старзлом.

К сожалению, ряд факторов (в первую очередь – отсутствие достаточного количества

донорских органов и высокая стоимость лечения) не позволяют выполнять трансплантацию печени всем, кто в ней нуждается. В своей практике врачам разных специальностей ежедневно приходится решать непростые задачи лечения пациентов с осложненными формами портальной гипертензии, каковыми являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, рефрактерный асцит, бактериальный асцит-перитонит, параасцитический гидроторакс, портосистемная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, молниеносная печеночная недостаточность.

Клинический опыт свидетельствует, что в настоящее время продолжают оставаться актуальными и эффективными «старые» методы лечения портальной гипертензии – эндоскопическое склерозирование и лигирование вен пищевода, операции прямого и селективного портосистемного шунтирования, разобщающие и деваскуляризирующие операции, эндоваскулярные вмешательства на ветвях воротной вены, перитонеоюгулярное шунтирование и многие другие.

Больные с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне острого и хронического тромбоза воротной вены представляют особую группу пациентов. Выживаемость при первичном раке печени зависит от множества факторов – клинической стадии заболевания, объема опухолевой нагрузки, функционального класса печеночной недостаточности, преобладающих симптомов портальной гипертензии, а также характера тромба, который привел к окклюзии ствола и ветвей воротной вены. Поскольку портальный тромбоз может быть следствием печеночной коагулопатии или результатом прямой внутрисосудистой инвазии опухоли, методы лечения этих пациентов будут кардинально отличаться.

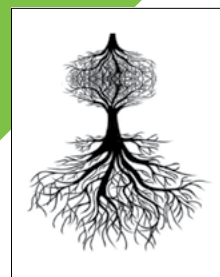
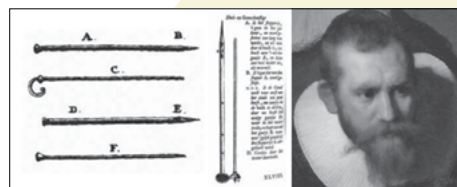


Рисунок воротной вены, сделанный Авиценной в X веке н. э. (Canon of Medicine, 980-1037)



Рисунок воротной вены, сделанный Везалием в XVI веке (De Humani Corporis Fabrica, Joannes Oporinus, Brussels, 1555, pp. 618-622)



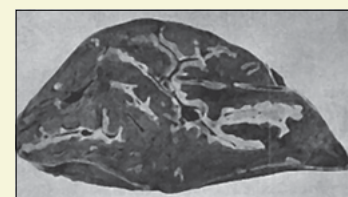
Булавки для прокола асцита, которые голландский хирург Jacob Block привез в Северную Европу из Падуи. Jacob Block (фрагмент картины Рембрандта «Урок анатомии Николая Тульпы» (цит. по Acta Chir Belg, 2010, 110, 492-497)



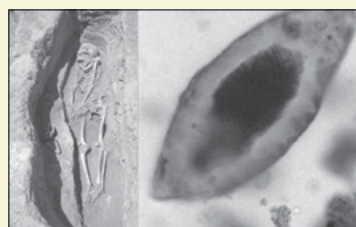
Гравюра Lugduni Batavorum из хирургического учебника XVII века Armamentarium chirurgicum (Sculptetus)



Тромбоз ветвей воротной вены, распространяющийся на устье воротной верхней брыжеечной и селезеночной вен. Тотальный тромбоз портальной системы – ствола воротной и селезеночной вен. Изображение получено с помощью чрескожной спленопортографии, метода, который в настоящее время не используется. Этим рентгенограммам из архива автора 40 лет



Вид печени, пораженной трематодом Schistosoma japonicum. Оригинальная фотография из статьи J. W. Symmers Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of Bilharzia Haematobium ova, 1904 г.



Заболевание было известно еще в древнем Египте, Нубии и Месопотамии. Благодаря методам палеопатологии яйца паразитов сегодня обнаружены в мумиях, возраст которых превышает 5000 лет. На снимке – самое древнее яйцо шистосомы (4000 лет до н. э.). Оно было найдено исследователями Piers Mitchell и Gil Stein (Университет Чикаго) при изучении скелета ребенка, захороненного на древнем кладбище в Тель-Зейдане, Сирия (Science by Priyanka Pulla Jun. 19, 2014)

Servier в онкології: доступність інновацій для українських пацієнтів



Ф. Фуїю

Клінічні дослідження (КД) є своєрідним локомотивом на шляху впровадження інновацій у клінічну практику. Фармацевтична компанія Servier вбачає у пацієнті свого надійного партнера на кожному з етапів розроблення лікарського засобу. Основна мета компанії – це лікування онкохворого та досягнення терапевтичного прогресу, що можливо лише за умови тісної співпраці з пацієнтом. На цьому наголосив генеральний директор ТОВ «Серв'є Україна» Фредерік Фуїю (Frederic Fouilloux).

— У Servier ми ставимо пацієнтів на перше місце. Ми віримо, що найкращий спосіб задовольнити поточні та майбутні потреби пацієнтів — це спільна робота. Усі наші міркування, рішення та дії — від базових досліджень до виведення лікарських препаратів на ринок — регулюються цією позицією. Наші зобов'язання формуються у двосторонньому діалозі з асоціаціями пацієнтів для налагодження реальних партнерських відносин і ухвалення середньострокових рішень відповідно до їхніх очікувань. У зв'язку з цим наша група спільно з міжнародними асоціаціями пацієнтів розробляє клінічні дослідження для різних терапевтичних цілей. Крім того, ми працюємо над тим, щоб пацієнти, які бажають взяти участь у цих дослідженнях, мали чітку та зрозумілу інформацію. Наші керівні принципи роботи з пацієнтами ґрунтуються на чотирьох основних засадах: прозорість, незалежність, вміння чути та повага.

Одним із напрямів, який активно розвиває компанія, є розробка ефективних підходів до терапії злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, зокрема колоректального раку (КРР).

КРР є однією з найпоширеніших форм злоякісних новоутворень. За даними реєстру GLOBOCAN (2018), КРР є третьою за частотою формою раку в усьому світі, що становить близько 11% усіх випадків діагностованих злоякісних новоутворень. Загалом у 2018 р. було виявлено 1,8 млн нових випадків КРР. Слід зазначити, що країни Східної Європи належать до регіону з високим ризиком розвитку раку прямої кишки. КРР посідає друге місце за рівнем смертності від раку у світі: у 2018 р. 881 тис. осіб померла від цього захворювання (J. Ferlay et al., 2019).

Рівень виживаності пацієнтів з КРР, як і з іншими формами раку, залежить від стадії захворювання. Так, у США рівень 5-річної виживаності хворих на рак товстої кишки I стадії сягає 92%, при ІА та ІВ стадіях — 87 та 65% відповідно. Примітно, що при ІІА та ІІВ стадіях 5-річна виживаність є кращою і становить 90 та 72%, при ІІІС стадії — 53%, при ІV стадії — лише 12%. У разі раку прямої кишки 5-річна виживаність знижується: при I стадії становить 88%, при ІА — 81%, ІВ — 50%, ІІА — 83%, ІІВ — 72%, ІІІС — 58%, ІV — 13% (за даними www.seer.cancer.gov).

За даними Національного канцер-реєстру (бюлетень № 21 «Рак в Україні, 2018-2019»), рак прямої й ободової кишки та рак шлунка входять до 5 основних причин смерті від раку як чоловіків, так і жінок віком від 30 до 75 років і старших. Рак прямої й ободової кишки належить до 10 найпоширеніших форм раку.

У разі вперше діагностованого раку прямої або товстої кишки до 50% пацієнтів мають рак ІІ та ІV стадій. Встановлено, що в цілому в Україні від 21,2 до 43,4% хворих зі злоякісними новоутвореннями цієї групи зареєстровані у занедбаному стані. У разі вперше виявленого раку ободової кишки 24,4% осіб мають ІІ стадію і 23,4% — ІV стадію раку, майже 1/3 хворих не проживає і року після встановлення діагнозу. Така ж ситуація стосується раку прямої кишки: 23,7 та 19,7% пацієнтів з уперше виявленим раком мають ІІ та ІV стадії хвороби, 1/4 пацієнтів не проживає і року після встановлення діагнозу.

За даними відкритого ресурсу Всесвітньої організації охорони здоров'я Cancer today, прогнозована поширеність КРР в Україні у 2018 р. становила близько 30 тис. випадків,

СЕРВ'Є В ОНКОЛОГІЇ Досягаємо кращого завтра разом

Марія,
пацієнт з онкологічним
захворюванням

Ми працюємо з турботою про людей, чиє життя змінилося через рак

Ми ставимо пацієнтів на перше місце та вкладаємо ресурси в розробку інноваційних терапевтичних рішень, які покращують життя пацієнтів. Ми дивимось вперед та приймаємо важливі рішення на довгострокові перспективи, покращуючи результати лікування.

Компанія Серв'є являється незалежною та управляється неприбутковим фондом. Саме тому, ми інвестуємо більше третини нашого науково-дослідницького бюджету в онкологію. Наші лікарські засоби для боротьби з раком доступні у більш ніж 50 країнах.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна», 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41. Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua. Copyright © 2020 ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я. 080006_C1_19/20

орієнтовна 5-річна поширеність для обох статей — до 50 тис. випадків (саме пацієнтів, які потребують сучасних підходів до діагностики, лікування та реабілітації)*.

Онкологічна наука ХХІ століття характеризується стрімким розвитком. Сучасні діагностичні та терапевтичні можливості змінюють підхід до ведення хворих на рак, інноваційні препарати впливають не лише

на тривалість, а й на якість життя. Однак вітчизняні настанови не встигають за світовими трендами в онкології. Завдяки прийняттю наказу МОЗ України № 1422 від 29.12.2016 українські лікарі отримали можливість використовувати у своїй практичній діяльності міжнародні клінічні протоколи, що базуються на результатах КД.

КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ

Думками про важливість КД для пацієнтів, онкологів і системи охорони здоров'я діляться українські експерти.



Я.В. Шпарик, кандидат медичних наук, доцент, завідувач хіміотерапевтичного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

— КД є важливими для пацієнтів з будь-яким типом раку у всьому світі. Основною метою КД є вивчення та впровадження нових методів лікування, які показують кращу ефективність і безпеку порівняно з раніше застосовуваними методами. Підтвердженням актуальності та затребуваності КД є те, що в міжнародних настановах (зокрема, Національної онкологічної мережі США) у розділі медикаментозного лікування раку часто прописана рекомендація «віддати перевагу участі хворого у КД». Пацієнти також мотивовані для участі у КД з низки причин: розуміння того, що отримане у ході КД лікування може бути більш ефективним, ніж інші відомі напрями терапії, які застосовують у клінічній практиці; бажання зробити особистий внесок у розроблення нового лікарського засобу, який згодом буде корисним для інших хворих; більш ретельний моніторинг стану пацієнта під час КД порівняно з рутинною клінічною практикою; безкоштовний доступ до нових методів лікування, які недоступні з різних причин для більшості українських сімей. Основним завданням КД є порівняння найефективнішого з відомих методів лікування з потенційно кращим методом за показниками загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП), безпеки та якості життя. Саме збереження задовільного рівня якості життя пацієнта при застосуванні інноваційних препаратів є стратегічним завданням КД.

На сьогодні в Україні забезпечення онкологічної служби лікарськими препаратами обмежене лише добре відомими цитостатичними засобами. Однак онкологія — це та галузь, яка швидко розвивається. Щороку арсенал онкологічних засобів поповнюється новими препаратами, проте їх вартість є надзвичайно високою як для пацієнта, так і для держави. КД відкривають доступ хворого до сучасного лікування, що становить великий інтерес для пацієнтів та онкологів.

Компанія Servier розробила кілька інноваційних препаратів для лікування онкохворих. Зокрема, в аспекті метастатичного КРР свою ефективність продемонстрував трифлуридин/типірацил. У КД була доведена ефективність цього препарату у групі пацієнтів, котрі попередньо отримали кілька ліній терапії. Доведено, що прийом трифлуридину/типірацилу пацієнтами з поширеним раком

сприяє підтриманню задовільного рівня якості життя, продовженню ЗВ і ВБП. Багатообіцяючі результати КД щодо ефективності трифлуридину/типірацилу при пізніх стадіях КРР мотивують дослідників вивчити дію засобу як першої лінії терапії у нелікованих пацієнтів. Тому компанія Servier ініціювала міжнародне рандомізоване КД ІІІ фази SOLSTICE. У ньому порівнюють ефективність двох схем першої лінії терапії, одна з яких включає трифлуридин/типірацил**, у пацієнтів з неоперабельним метастатичним КРР, котрі не є кандидатами для агресивної терапії. Первинною кінцевою точкою є оцінка ВБП, вторинні кінцеві точки — ЗВ, безпека та якість життя пацієнтів (за результатами опитувальників EORTC QLQ-C30 та EQ-5D). Наразі в Україні у рамках цього КД отримують лікування кілька десятків хворих.



О.В. Пономарьова, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

— КД дають унікальну можливість пацієнтам з різних країн отримати лікування за інноваційним методом, яке не лише продовжить тривалість життя, а й збереже його якість. Сучасні лікарські засоби характеризуються кращим профілем безпеки, завдяки чому пацієнти прихильні до нових методів, однак ці препарати поза КД є недоступними. Крім того, велике значення має своєчасність призначення терапії, адже раннє лікування раку супроводжується кращими показниками виживаності та рівнем відповіді на лікування.

Фармацевтична компанія Servier завдяки проведенню КД відкриває нові терапевтичні опції у лікуванні онкохворих. Зокрема, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІІ фази RECOUSE (NCT01607957), в якому брали участь близько 800 пацієнтів зі всього світу, була показана достовірна перевага трифлуридину/типірацилу порівняно з плацебо щодо ВБП і ЗВ у пацієнтів з метастатичним КРР та рефрактерністю до попередніх ліній терапії. За участю українських центрів проводилося міжнародне багатоцентрове дослідження PRECONNECT (NCT03306394), в яке включено близько 900 пацієнтів зі всього світу. Це відкрите дослідження ІІІ фази, у якому вивчали ефективність і безпеку трифлуридину/типірациду, а також важливий показник — якість життя пацієнтів. Дослідження проводилось у рамках програми раннього доступу пацієнтів до препарату. Відомості продовжують збирати та оцінювати, але за вже обробленими даними результати PRECONNECT узгоджуються з попередньо продемонстрованими щодо профілю безпеки й ефективності препарату. Нових проблем щодо безпеки не виявлено. Якість життя під час лікування підтримувалася (ESMO Open, 2020; 5(3): e000698. Published online 2020 Jun 1. Jean-Baptiste Bachet).

*https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=804&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group=5B%5D=0&ages_group=5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%252D%2522orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D%2522population_group_globocan_id=0

**Трифлуридин/типірацил зареєстрований в Україні за такими показаннями: монотерапія у дорослих пацієнтів з метастатичним КРР, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину й іринотекану, а також анти-VEGF і анти-EGFR засобів.

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, І.М. Галабіцька, к. мед. н., Г.О. Хомин, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Складне питання клінічної панкреатології – діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи

На клінічному прикладі

Протягом останніх років спостерігається збільшення захворюваності на рак підшлункової залози (ПЗ) у багатьох країнах, особливо Західної Європи та Північної Америки. У 2018 р. захворюваність (стандартизований показник, світовий стандарт, ASR) у країнах, де поширений рак ПЗ, становила: в Ізраїлі – 22 на 100 тис. населення, у Фінляндії – 7,9; Японії – 9,7; Данії – 7,8; Бельгії – 8,7; Франції – 8,9; США – 7,7; Великобританії – 7,1; Угорщині – 10,8. У США щороку реєструють близько 50 тис. хворих на рак ПЗ, а 26 тис. осіб помирають від цього захворювання [1-4]. В Україні наприкінці 2018 р. серед усіх злоякісних захворювань рак ПЗ посідав 8-ме місце у чоловіків і 9-те – у жінок. Захворюваність становить 7,3 на 100 тис. населення [5]. Менше поширений рак ПЗ у країнах Азії й Африки (ASR в Індії – 0,85; Таїланді – 2,0; Ірані – 3,1; Китаї – 5,2 на 100 тис. населення). Середній вік хворих дорівнює 60-65 років. Чоловіки хворіють дещо частіше за жінок [1-4].

Діагностика раннього раку ПЗ майже неможлива. За даними японських авторів, пухлини діаметром до 2 см діагностують випадково, при цьому всі сучасні методи діагностики таких пухлин недостатньо інформативні. Так, за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) пухлини ПЗ виявляють, за даними різних авторів, у 30-50% випадків і навіть шляхом комп'ютерної томографії – тільки в 40-70% випадків. Діагноз рак ПЗ встановлюють в основному через 6 міс після появи перших симптомів, тому на момент діагностування 80% хворих мають метастази [1-4].

Значна поширеність та утруднена діагностика раку ПЗ є проблемою сучасної медицини, особливо на етапі первинної медичної допомоги.

Мета – на клінічному прикладі проаналізувати можливості та складні аспекти діагностики і ведення раку ПЗ, перспективи лікування та прогнозу.

Клінічний випадок

Пацієнт В., 57 років, звернувся до гастроентеролога зі скаргами на ниючий біль у правому підребер'ї, дискомфорт і важкість в епігастральній ділянці, відчуття гіркоти в роті, пожовтіння шкірних покривів, потемніння сечі, біль у грудному відділі хребта, швидку втомлюваність, загальну слабкість.

Актуальні аспекти анамнезу життя та хвороби. *Anamnesis vitae:* гіпертонічна хвороба II стадії 3 ступеня протягом багатьох років, варикозне розширення вен нижніх кінцівок. 9 міс тому переніс гострий інфаркт міокарда, було проведено коронарографію. Постійно приймає антикоагулянти, статини, гіпотензивні засоби. Близько 6 років тому прооперований з приводу пахвинної та пупкової грижі.

Anamnesis morbi: вважає себе хворим протягом 1 міс, з моменту появи першої кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу. Пожовтіння шкірних покривів відмічає протягом 1 тижня. Госпіталізований з приводу кровотечі.

Status praesens objectivus (на момент госпіталізації). Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Тілобудова пропорційна, індекс маси тіла – 25,3. Шкірні покриви чисті, жовтяничні. Склери жовті. Язик вологий, обкладений білим нальотом біля кореня. Щитоподібна залоза та периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Частота дихальних рухів – 19/хв. Перкуторно – над легеньми ясний легеневиий звук. Аускультативно над легеньми вислуховується везикулярне дихання, дещо ослаблене в нижніх відділах. Серцева діяльність ритмічна, тони ослаблені. Артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст. Пульс – 71 уд./хв, ритмічний, задовільних властивостей. Живіт візуально симетричний, бере участь в акті дихання. На передній черевній стінці відмічається пупкове випинання. При пальпації живіт м'який, чутливий у правому підребер'ї. Печінка збільшена, +7 см з-під краю ребрової дуги, значно ущільнена. Селезінка пальпується, збільшена в розмірах.

Відрізки товстої кишки без особливостей. Симптоми подразнення очеревини негативні. Перистальтика задовільна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Наявні варикозно розширені вени правої нижньої кінцівки, відмічається пастозність нижніх кінцівок. Діурез: сеча темного кольору, сечовипускання – 5-6 разів на добу. Дефекація не порушена, 1-2 рази на добу, кал оформлений, без патологічних домішок.

Дані лабораторного дослідження. За результатами загального аналізу крові у пацієнта виявлена анемія середнього ступеня тяжкості, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів до 31 мм/год. У біохімічному аналізі крові – гіпоальбумінемія (рівень альбуміну знижений на 25,6%), відмічаються підвищення рівнів аспартатамінотрансферази на 63,9%, загального білірубину – у 10 разів, прямого білірубину – у 45 разів, гамма-глутамілтрансферази – у 3 рази, лужної фосфатази – на 5,6%, С-реактивного протеїну – на 5,0%, зниження рівнів ліпопротеїдів високої щільності на 81,2%, холестерину – на 46,8%. Також у пацієнта спостерігалось різке підвищення рівня альфа-фетопротеїну у 174 рази.

Вірус гепатиту С. Позитивний результат дослідження на РНК вірусу гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції.

УЗД органів черевної порожнини. Печінка збільшена: права частка – 160 мм, ліва – 98 мм, ехогенність середня, ехоструктура – неоднорідна, грубозерниста; портальна вена – 14 мм, судинний малюнок дещо розширений, внутрішньопечінкові жовчні протоки – дещо розширені. У правій частці – поодинокі утворення підвищеної однорідної ехоструктури, максимальний розмір – 37х26 мм. Жовчний міхур – деформований, диференціюється нечітко, розмір – 39х20 мм, стінка – 6 мм, потовщена,

вміст – із конкрементом розміром 14 мм. Холедох – норма. ПЗ візуалізується нечітко, збільшена, розміром 32х20х30, ехогенність підвищена, ехоструктура неоднорідна, контури нерівні, розмиті, вірсунгова протока не розширена. Чепцева сумка вільна. Нирки – без особливостей. Селезінка збільшена, 155х71 мм, ехогенність – середня, ехоструктура – однорідна. Селезінкова вена – 6 мм. Вільна рідина у малому тазі об'ємом 187 см³, у підпечінковій ділянці – 750 см³.

Еластографія печінки. Ознаки дифузного критичного фіброзу печінки в межах F4 (за Metavir).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів черевної порожнини і заочеревинного простору. МР-картина об'ємного утворення перипортальної зони із залученням у процес головки ПЗ, міхурової протоки, жовчного міхура, паренхіми перипортальних відділів S4b, S5, S6 печінки, з обструкцією позапечінкових і дилатацією внутрішньопечінкових жовчних шляхів, яку слід диференціювати від аденокарциноми головки ПЗ або жовчного міхура, не виключено синхронний процес. Тромбоз портальної вени із залученням її внутрішньопечінкових гілок, селезінкових і верхньої брижової вен. Перипортальна, портокавальна, аортокавальна лімфаденопатія вторинного характеру. Карциноматоз очеревини. Виразений асцит. Спленомегалія.

МР-недиференційована нефрома правої нирки, кістозні нефроми правої та лівої нирки, достовірно не виключено tuberculis renal cell carcinomas (рис. 1, 2).

Рентгенограма грудного відділу хребта. Деформівний спондиліоз, спондилоартроз грудного відділу хребта.

Електрокардіограма. Ритм синусовий, нерегулярний, частота серцевих скорочень – 67 уд./хв, вольтаж збережений, електрична вісь серця горизонтальна.



Рис. 1. МРТ органів черевної порожнини і заочеревинного простору пацієнта В., корональна площина

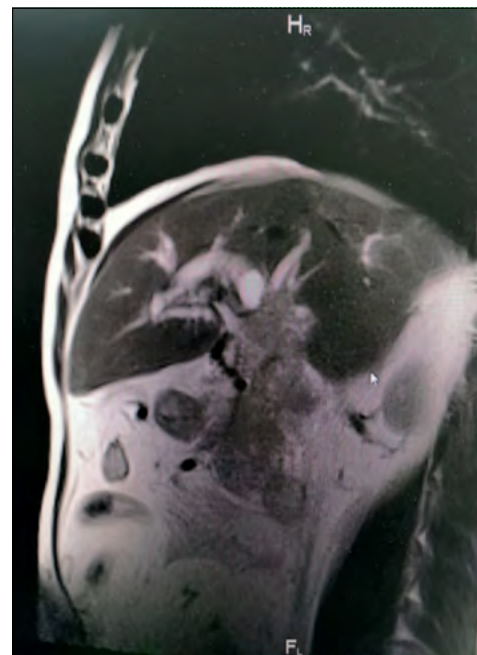


Рис. 2. МРТ органів черевної порожнини і заочеревинного простору пацієнта В., сагітальна площина



Л.С. Бабінець



І.М. Галабіцька



Г.О. Хомин

Суправентрикулярна екстрасистолія. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Дифузні дисметаболическі зміни міокарда.

Ехокардіоскопія. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка за релаксацийним типом.

Езофагогастроудоденоскопія. Хронічний гастродуоденіт II стадії. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ступінь А. Дуоденогастральний рефлюкс. Гастродуоденостаз.

Консультація кардіолога. Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження, III функціональний клас (ФК). Постінфарктний (без Q-інфаркт міокарда) кардіосклероз. Стенозівний коронаросклероз, коронарографія, ангіопластика, коронарне стентування (один стент). Багатосудинне ураження. Суправентрикулярна екстрасистолія. Гіпертонічна хвороба III стадії 2 ступеня. Серцева недостатність I стадії, II ФК за NYHA. Дуже високий кардіоваскулярний ризик.

Консультація невролога. Гостра торакалія вертеброгенного генезу, недиференційована форма, з больовим, м'язово-тонічним синдромом.

Консультація онколога. Рак головки ПЗ, T₃N₁M₁, IV стадія, IV клінічна група (цироз печінки, асоційований з гепатитом С, В-С за Чайлдом – P₁ю; печінковоклітинна недостатність 2-3 ступеня; карциноматоз очеревини; асцит; больовий синдром). Рекомендовано: нагляд дільничного онколога, симптоматична терапія за місцем проживання, вирішення питання про призначення наркотичних анагетиків – за необхідності за місцем проживання.

Обговорення

На жаль, у такому стані спеціальне лікування (хіміотерапія) не проводиться. Пацієнту показана симптоматична терапія в умовах хоспісу/відділення паліативної допомоги або ведення сімейним лікарем за консультативної підтримки онколога за місцем проживання.

Безумовно, це класичний приклад пізнього діагностування раку ПЗ. У разі виявлення цієї патології на більш ранньому етапі у вигляді ущільнення чи об'ємного утворення у ПЗ лікарів слід якомога швидше з'ясувати: це пухлинний процес чи ні (виконати дослідження на базові пухлинні маркери, при підозрі на пухлину – біопсію, а якщо маркери вкрай високі, то можна обійтися і без неї в операбельному випадку). Чи випадок операбельний, безумовно, визначає спеціаліст-онколог.

Якщо встановлено діагноз злоякісної пухлини, проводиться стадіювання (уточнення поширення процесу) раку ПЗ і вирішується питання про операбельність. Якщо пухлина умовно-операбельна, призначають передопераційну хіміопроменеву терапію, а після цього оцінюють можливість операції. Єдиним куративним методом лікування (тобто здатним викувати пацієнта) у разі раку головки ПЗ є оперативне втручання (панкреатодуоденальна резекція).

Для терапевта і гастроентеролога важливо враховувати доказові фактори ризику раку ПЗ, наявність яких дає змогу запідозрити у пацієнтів можливість виникнення цієї грізної патології. Так, у 30% випадків карцинома ПЗ пов'язана з курінням. Доведено, що куріння в 2 рази підвищує ризик розвитку раку ПЗ. Зловживання алкоголем, недостатня кількість у раціоні свіжих фруктів і овочів також є істотними факторами ризику – 20% випадків. У 2 рази підвищується ризик

раку ПЗ у хворих на цукровий діабет. Спадковість має значення у 5-10% усіх випадків цієї патології. Хвороба частіше пов'язана з такими спадковими станами, як аденوماتозний поліпоз, неполіпозний коло-ректальний рак, синдроми Гіппеля – Ліндау і Гарднера. Дуже важливо пам'ятати, що до раку ПЗ у 5% випадків призводить хронічний панкреатит, тому вести таких пацієнтів потрібно надзвичайно уважно.

Лікарям і медичним працівникам слід враховувати, що на ранньому етапі рак ПЗ проявляється симптомами, схожими з такими інших захворювань. Серед них – запор (у 13% випадків), слабкість (у 23%), загальне нездужання і здуття живота (у 31%). Розвиток цукрового діабету часто маскує цю хворобу. Іноді у людини підозрюють пептичну виразку шлунка або захворювання жовчного міхура. Більш специфічні симптоми раку ПЗ розрізняють залежно від розташування пухлини у залозі. Основні симптоми раку ПЗ – біль і жовтяниця. Їх відзначають 90% пацієнтів. Жовтяниця – це дуже важлива і часта ознака ураження ПЗ злоякісною пухлиною. Як правило, жовтяницю супроводжують світлий кал, темна сеча, свербіж. Біль може локалізуватися в спині або верхній частині лівого квадранта живота. Третій симптом раку ПЗ – втрата маси тіла при нормальному апетиті. Це пов'язано із порушенням зовнішньосекреторної функції ПЗ, яке проявляється стеатореєю: з калом виділяється підвищена кількість жирних кислот і нейтрального жиру. Це свідчить про важливість виявлення цього синдрому у пацієнтів із хронічним панкреатитом або іншими нозологіями, які є «ризиковими» за раком ПЗ. Нудота, блювання та відсутність апетиту спостерігаються майже в половині випадків раку ПЗ і зумовлені стисненням шлунка і дванадцятипалої кишки.

Серед лабораторних параметрів при підозрі на рак ПЗ важливими є показники

біохімічного аналізу крові і онкомаркери. Найбільш значущим з онкомаркерів є СА-19-9, що є пунктом усіх протоколів ведення раку ПЗ і хронічного панкреатиту.

Для точної верифікації раку ПЗ використовують також сучасні інструментальні методи. На жаль, тільки у 20% випадків карциному ПЗ діагностують, коли пухлина обмежена самою ПЗ. Одним з першочергових обстежень є спіральна комп'ютерна томографія (КТ) із подвійним контрастуванням. Для підтвердження і/або уточнення діагнозу проводять пункційну біопсію під контролем КТ або УЗД. Сучасний метод дослідження позитронно-емісійну томографію (ПЕТ-КТ) застосовують для визначення стадії захворювання у пацієнтів з потенційно операбельним раком ПЗ. Крім того, ПЕТ-КТ призначають для виявлення можливого рецидиву хвороби. Також для діагностики використовують трансабдомінальну ультрасонографію, ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, ендоскопічне УЗД з аспіраційною біопсією.

Як вже відзначалося, хірургічне втручання – основний метод лікування раку ПЗ, який достовірно підвищує виживаність. Після резекції ПЗ з пухлиною (панкреатодуоденальна резекція) призначають хіміотерапію. Інші лікувальні підходи полягають у зменшенні вираженості окремих симптомів. При больовому синдромі застосовують знеболювальні препарати, радіо- і хіміотерапію. У разі жовтяниці виконують ендоскопічне стентування – оперативне втручання, що полягає в накладенні обхідного анастомозу. При обструкції дванадцятипалої кишки (приблизно у 5% пацієнтів) проводять оперативне лікування (накладення анастомозу між шлунком і порожньою кишкою або ендоскопічне стентування). Хіміотерапія при раку ПЗ лише сприяє істотному зменшенню больових відчуттів.

Таким чином, потрібна настороженість сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів та інших спеціалістів щодо можливого раку ПЗ при появі у пацієнтів усіх вищенаведених симптомів. Слід також знати можливості лабораторної та інструментальної верифікації діагнозу і вчасно направляти хворих для консультативної та діагностично-лікувальної допомоги.

Висновки

Рання діагностика раку ПЗ в Україні та світі залишається недостатньою. Наведений приклад наочно демонструє необхідність своєчасної оцінки факторів ризику розвитку цієї патології, що могла б дозволити раніше її виявити, а також забезпечити більш ефективну і раціональну тактику лікування. Тільки онкологічна настороженість, професійна грамотність і готовність до командної роботи заради блага пацієнта з патологією ПЗ, а особливо з раком органа, можуть вирішити проблему збільшення виживаності таких пацієнтів, подовження і покращення якості їхнього життя.

Література

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68 (6): 394-424.
- Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluy O., (...), Buchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2017; 389 (10073): 1011-1024.
- Neoptolemos J.P., Kleeff J., Michl P., Costello E., Greenhalf W., Palmer D.H. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2018; 15 (6): 333-348.
- Cros J., Raffenne J., Couvelard A., Pote N. Tumor Heterogeneity in Pancreatic Adenocarcinoma. Pathobiology. 2018; 85 (1-2): 64-71.
- Білінський Б.Т. Медичні помилки в онкології. Львів: Афіша, 2013. – 324 с.



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки: Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon
Офіційний партнер: [Logo]

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВИРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська область, с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

Організатори: [Logos]

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +38 (099) 532-40-35
@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах: +38 (067) 427-38-86
@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

30-а Міжнародна медична виставка

Public Health
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

MTEC Medical Travel Exhibition & Conference
IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

LAB Expo
Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

International Dental Forum
VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори: **PREMIER** in partnership with ITE

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод HU21

Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) **віком від 1 року**, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутим апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубіну. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромбоцитині/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000$ /мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорегія, пірексія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екхімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у blister'і з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 blister'и (для таблеток по 25 мг) або по 2 blister'и (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02., Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Зміни від 17.01.2020.

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Trotter P1,2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Bohn JPI, Steuer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-7 4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MS05, Burgess P6, Bussell JB7. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. 5. <http://www.revolade.com/>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua. Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33



Тактика ведення дітей з імунною тромбоцитопенією: міжнародні стандарти та доказова база

Імунна тромбоцитопенія – це аутоімунне захворювання, яке характеризується зниженням продукції тромбоцитів і синтезом антитромбоцитарних антитіл (Ballew et al., 1987). Інколи у дітей захворювання минає самостійно без будь-яких лікарських втручань протягом 12 міс із моменту встановлення діагнозу (Reid, 1995; Hedman et al., 1997). Однак у частини педіатричних пацієнтів (до 25%) може розвиватися хронічна імунна тромбоцитопенія, яка супроводжується геморагічною симптоматикою та потребує тривалої терапії.

Первинна імунна тромбоцитопенія характеризується ізолюванням зниженням рівня тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ при відсутності інших причин хвороби. Імунна тромбоцитопенія може бути вторинною, коли патологія виникає на тлі іншого стану (інфекції, синдрому імунodefіциту, системного аутоімунного захворювання чи злоякісного новоутворення). На сьогодні немає чітких клінічних і лабораторних критеріїв для встановлення первинної тромбоцитопенії, тому цей стан є діагнозом виключення за відсутності альтернативних причин зниження рівня тромбоцитів (F. Rodeghiero et al., 2009; D. Provan et al., 2010).

Зазвичай імунна тромбоцитопенія проявляється синцями та кровотечами зі слизових оболонок. Деякі хворі заперечують наявність синців чи підвищеної кровоточивості, однак у них існує ризик виникнення серйозних, а інколи навіть летальних внутрішньочерепних чи шлунково-кишкових кровотеч (Q.A. Hill, 2018). Раніше імунну тромбоцитопенію поділяли на гостру (тривалістю до 6 міс) та хронічну (більше 6 міс). У 2009 р. класифікація була переглянута, і на сьогодні розрізняють гостру (<3 міс), персистуючу (3–12 міс) та хронічну (>12 міс) імунну тромбоцитопенію (F. Rodeghiero et al., 2009).

Не всі пацієнти потребують лікування. Приблизно у 2/3 хворих настає спонтанне одужання без специфічної терапії (M. Yong et al., 2010). Однак в обмеженій групі хворих застосовують 1-ї лінії терапії (як правило, кортикостероїди, внутрішньовенні імуноглобуліни). Подальше лікування передбачає призначення імуносупресивних препаратів (наприклад, ритуксимабу, азатиоприну), спленектомії, агоністів рецепторів тромбопоєтину (ельтромабопагу; D. Provan et al., 2010).

Згідно з настановами Американського товариства гематології (2019), у дітей з імунною тромбоцитопенією з незагрозованою для життя кровотечею та/або зниженою якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, та у яких не досягнута відповідь на 1-шу лінію терапії, у 2-й лінії слід віддати перевагу агоністам рецепторів тромбопоєтину над ритуксимабом і спленектомією (умовна рекомендація, заснована на доказах дуже низької достовірності; C. Neunert et al., 2019).

На сьогодні доступні результати двох багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень PETIT та PETIT2, які вказують на ефективність і безпеку застосування агоніста рецепторів тромбопоєтину ельтромабопагу у дітей (табл.).

Таблиця. Результати досліджень PETIT та PETIT2 [1, 5, 6]				
	PETIT		PETIT2	
	Ельтромбопаг, %	Плацебо, %	Ельтромбопаг, %	Плацебо, %
Тромбоцитарна відповідь*	62	32	75	21
Стойка відповідь**	36	0	41	3
Потреба у терапії порятунку***	13	50	19	24
Можливість припинити чи зменшити супровідну терапію	23	–	46	–
Клінічно значущі геморагічні ускладнення 2-4 ступеня тяжкості	9	32	5	7

*Кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без призначення терапії порятунку протягом 8–43-го дня у PETIT та 1–12-го тижня у PETIT2; **кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без застосування терапії порятунку у $\geq 60\%$ хворих протягом 2–6-го тижня у дослідженні PETIT та ≥ 6 тижнів протягом 5–12-го тижня у PETIT2; ***тільки в групі ельтромбопагу.

Рандомізоване багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження PETIT

Метою дослідження PETIT було оцінити ефективність і безпеку ельтромбопагу у лікуванні дітей з персистуючою або хронічною імунною тромбоцитопенією. До клінічного дослідження було залучено 22 медичні центри США, Великобританії, Канади, Іспанії, Франції та Нідерландів. Учасники дослідження – діти віком від 1 до 17 років, які хворіють на імунну тромбоцитопенію протягом 6 міс чи

довше, мають рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ та отримували щонайменше одну лінію терапії. Пацієнти були розподілені на 3 когорти за віком: 12–17 років, 6–11 років, 1–5 років.

Дослідження проводилося у три фази: відкриту фазу підбору дози, рандомізовану подвійну сліпу плацебо-контрольовану та наступну відкриту фазу. Під час першої фази дослідження, у якій брали участь по 5 дітей з кожної когорти (n=15), дослідники підбирали дозу ельтромбопагу залежно від коливання рівня тромбоцитів. Дітям віком від 6 до 17 років призначали стартову дозу ельтромбопагу 25 мг/добу (при масі тіла <27 кг – 12,5 мг/добу), віком 1–5 років – 0,7 мг/кг на добу (максимум – 2,0 мг/кг на добу). Максимальна добова доза після коригування не перевищувала 75 мг/добу. У другій фазі, яка тривала 7 тижнів, дітей (n=67) було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групи ельтромбопагу та плацебо. Стартова доза ельтромбопагу у цій фазі у дітей 12–17 років становила 37,5 мг/добу; у дітей 6–11 років з масою тіла понад 50 кг – 50 мг/добу (25 мг/добу для жителів Східноазійського регіону), з масою тіла менше 50 кг – 25 мг/добу (12,5 мг/добу для жителів Східноазійського регіону); у дітей 1–5 років – 1,5 мг/кг на добу (0,7 мг/кг на добу для жителів Східноазійського регіону). У третій відкритій фазі дослідження пацієнти могли продовжувати лікування до 24 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження була частка пацієнтів, яка досягла рівня тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$ та вище.

Ефективність. Результати другої фази дослідження показали, що 28 (62%) дітей групи ельтромбопагу щонайменше один раз досягли рівня тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$ уже на 1–6-й тиждень лікування без призначення терапії порятунку порівняно з 32% групи плацебо.

Безпека. Найчастішими побічними ефектами, зумовленими терапією, були головний біль (у 13 (30%) пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, проти 9 (43%) пацієнтів, котрі отримували плацебо), інфекції верхніх дихальних шляхів (у 25 та 10% пацієнтів відповідно), а також діарея (у 7 (16%) та 1 (5%) пацієнта відповідно). Побічні явища 3 або 4 ступеня мали місце у 5 (11%) пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, та 4 (19%) пацієнтів, котрі приймали плацебо.

Терапія порятунку знадобилася 6 (13%) хворим, які отримували ельтромбопаг, і 11 (50%) з групи плацебо. Що стосується епізодів кровотеч, то на 7-му тижні лікування вони виникали значно рідше у дітей із групи ельтромбопагу порівняно з групою плацебо (31 та 82% відповідно).

Відкриту фазу дослідження PETIT завершили 57 хворих, які отримували середньодобову дозу ельтромбопагу вищу, ніж у попередній рандомізованій плацебо-контрольованій фазі (J.B. Bussel et al., 2015).

Рандомізоване багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження PETIT2

Дослідження PETIT2 проводилося у 38 медичних центрах 12 країн та передбачало дві фази: рандомізовану подвійну сліпу плацебо-контрольовану та наступну відкриту фазу. Критеріями включення були вік (1–17 років), наявність імунної тромбоцитопенії тривалістю 12 міс і більше, рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ та рефрактерність або рецидив захворювання після щонайменше однієї лінії терапії. Поділ учасників на вікові когорти, рандомізація, первинна кінцева точка були аналогічними таким у PETIT.

Ефективність. На початку дослідження 72 (78%) з 92 пацієнтів отримували щонайменше дві лінії терапії з приводу імунної тромбоцитопенії, 4 пацієнти перенесли спленектомію; у 57 (62%) дітей рівень тромбоцитів був дуже низьким ($<15 \times 10^9/\text{л}$). У 40% (n=25) хворих групи ельтромбопагу та у 3% (n=1) групи плацебо у всіх вікових когортах спостерігали збільшення кількості тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без призначення терапії порятунку тривалістю ≥ 6 тижнів протягом 5–12-го тижня лікування. У подвійній сліпій частині дослідження у значно більшій частки пацієнтів досягнуто відповіді на лікування ельтромбопагом порівняно з плацебо протягом 1–6-го тижня (відносний ризик – ВР – 8,3; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,7–25,1;

p=0,00018) та 1–12-го тижня (ВР 11,7; 95% ДІ 4,0–34,5; p<0,0001). У досліджуваній групі також відмічалися вищі показники середньої максимальної тривалості відповіді на лікування протягом подвійної сліпої фази порівняно з групою плацебо. Частка пацієнтів, котрі потребували призначення терапії порятунку, була значно нижчою у групі ельтромбопагу, ніж у групі плацебо (12/63 (19%) та 7/29 (24%) відповідно).

У відкритій фазі дослідження (n=87) щонайменше однократне збільшення рівня тромбоцитів до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ протягом 24 тижнів відмічалось у 80% (n=70) дітей. Терапія порятунку знадобилася 11 (13%) пацієнтам.

Безпека. У подвійній сліпій фазі кровотеча 3 ступеня тяжкості (за шкалою WGO) виникла у 3 дітей групи плацебо, у групі ельтромбопагу не було жодного випадку кровотечі. Також в обох групах не зафіксовано випадків кровотечі 4 ступеня тяжкості. У відкритій фазі дослідження не було зафіксовано випадків кровотечі 3–4 ступеня тяжкості.

Протягом подвійного сліпого періоду найпоширенішими побічними явищами, що мали місце у більшій частки пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, ніж у тих, хто приймав плацебо, були назофарингіт, риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів і кашель. Однак у групі плацебо частіше виявляли епістаксис, біль у верхній частині живота, головний біль і блювання, ніж у групі ельтромбопагу. Серйозні побічні явища частіше спостерігалися у групі плацебо, ніж у групі ельтромбопагу (4/29 (14%) та 5/63 (8%) відповідно). Найчастішим побічним явищем, пов'язаним із лікуванням, було підвищення рівня амінотрансфераз (виявлено у 4 дітей з групи ельтромбопагу і не зафіксовано жодного у групі плацебо). У відкритій частині дослідження PETIT2 відмічено такі самі тенденції, як і в подвійній сліпій: побічні явища зафіксовані у 79% (n=69) хворих, з них 3–4 ступеня тяжкості – у 9% (n=8). Підвищення концентрації амінотрансфераз виявлено у 7% (n=6) хворих (J.D. Grainger et al., 2015).

Якість життя хворих з імунною тромбоцитопенією

Важливою проблемою хронічної імунної тромбоцитопенії є якість життя пацієнтів. Занепокоєння батьків і лікарів щодо підвищеного ризику розвитку кровотеч змушує їх істотно обмежити фізичну активність дітей. Із цим захворюванням також пов'язана підвищена втомлюваність. Незважаючи на явні ознаки погіршення якості життя дітей з хронічною імунною тромбоцитопенією, досліджень у цьому напрямі вкрай мало.

PETIT – це перше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, у якому підтверджено ефективність і безпеку застосування ельтромбопагу у дітей з імунною тромбоцитопенією. Застосування лікарського засобу супроводжувалося збільшенням рівня тромбоцитів, зменшенням частоти клінічно значущих кровотеч і зниженням потреби у застосуванні терапії порятунку. Ці дані були підтверджені результатами ще одного дослідження – PETIT2.

Слід зазначити, що другою метою дослідження PETIT було оцінювання зміни якості життя дітей за допомогою спеціального опитувальника (Kids' ITP Tools, KIT). Результати аналізу показали, що на тлі лікування не отримано значного покращення якості життя дітей у всіх вікових когортах порівняно з початковим рівнем. Однак у дітей, котрі мали відповідь на лікування ельтромбопагом, у кінці подвійної сліпої фази дослідження спостерігали незначно вищі показники KIT, що вказує на вищий рівень якості життя (міжквартильні діапазони (IQR) перекривались). Однак ці висновки сформовані на обмежених даних (обмежена вибірка пацієнтів, відсутність оцінювання безпосереднього впливу лікування на якість життя під час дослідження PETIT; J.D. Grainger et al., 2018).

Отже, застосування ельтромбопагу є ефективною та безпечною терапевтичною опцією у дітей з імунною тромбоцитопенією, що підтверджено даними доказової медицини. Однак на сьогодні існує дефіцит знань щодо впливу патології та терапії на якість життя таких хворих, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Підготувала Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
МОВЕМБЕР-2020
РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ – UPDATE

27 листопада в режимі онлайн відбулася науково-практична конференція «Мовембер-2020»
Рак передміхурової залози – UPDATE. Метою міжнародної акції Movember є «зміна обличчя чоловічого здоров'я» шляхом збільшення кількості випадків раннього виявлення раку передміхурової залози, ефективного лікування та зниження смертності від цього захворювання.



Доповідь «Радикальні методи лікування локалізованого РПЗ — останні досягнення» представив **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.**

— За даними Національного канцерреєстру України за 2018 р., у нашій країні щорічно виявляють близько 8000 нових випадків раку передміхурової залози (РПЗ); 14,4% хворих не проживають 1 року від моменту діагностування РПЗ. Загалом від РПЗ в Україні щороку помирає близько 3000 осіб. У середньому 24,3% осіб звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях хвороби, локалізовану форму захворювання діагностують у 42,2% випадків.

За даними рандомізованих досліджень, радикальна простатектомія (РПЕ) при локалізованій формі РПЗ є ефективним методом і забезпечує хороші віддалені результати. Зокрема, у дослідженні SPCG-4 при медіані спостереження майже 23 роки канцерспецифічна виживаність (КСВ) пацієнтів, яким було проведено РПЕ, склала 80,4% (A. Bill-Axelson, 2018). Варто зазначити, що перед проведенням хірургічного втручання необхідно виконати біопсію, використати стандартні методи обстеження, такі як комп'ютерна томографія, остеосцинтиграфія та магнітно-резонансна томографія (МРТ). До критеріїв відбору пацієнтів на проведення РПЕ належать перегляд матеріалу біопсії референтними патоморфологами, вік пацієнта, коморбідність, а також застосування гормональної терапії до РПЕ. Слід зауважити, що саме супутня патологія в деяких випадках має ключову роль та може стати причиною смерті.

РПЕ сьогодні проводиться відкритим, лапароскопічним чи робот-асистованим способом. За даними Кокранівського огляду (2017), при порівнянні зазначених варіантів лікування локалізованого РПЕ не було виявлено доказів переваги ендоскопічних методів над відкритим втручанням із позиції онкологічної виживаності, функціональних результатів та якості життя. Проте ендоскопічне лікування характеризується скороченням перебування у стаціонарі та зменшення потреби у переливанні крові (D. Ilie et al., 2017).

Наразі існує одне рандомізоване дослідження, у якому порівнювали робот-асистовану простатектомію з відкритою операцією. Віддалені результати демонструють відсутність різниці між цими методами за основними функціональними показниками, такими як утримання сечі та ерекційна дисфункція (G.D. Coughlin, J.W. Yaxley, 2018). Отже, вибір способу проведення РПЕ залежить від досвіду та навичок хірурга.

Щодо ролі гормональної терапії (ГТ) при локалізованому РПЗ, то згідно із новими настановами Європейської асоціації урологів (EAU, 2020), післяопераційна ГТ не впливає на 5-річну виживаність, тому не рекомендується для рутинного застосування. На противагу цьому передопераційна ГТ знижує показники позитивного краю резекції, підвищує частку локалізованого захворювання, знижує показники патологічного стадіювання та зменшує рівень ураження лімфатичних вузлів, проте не впливає на виживаність пацієнтів (S. Kumar et al., 2006).

Перевагами РПЕ над променевою терапією (ПТ) із ГТ є можливість проведення адекватного патологічного стадіювання та визначення ризику, а також можливість за необхідності надати ад'ювантну ГТ та ПТ. На противагу цьому хірургічне лікування пацієнтів, які попередньо отримали ПТ, є технічно дуже складним та, як правило, не проводиться.

У настановах EAU (2020) РПЕ рекомендована у групі пацієнтів високого ризику із стадією >T2c або рівнем диференціації за шкалою Глісона >7, або ПСА >20 нг/мл.

Сьогодні активно обговорюється використання робота Da-Vinchi, проте цей метод є дорогим, а наукова доказова база, яка б свідчила про його перевагу над іншими методами, наразі відсутня.

Таким чином, хірургічне втручання залишається основним методом лікування локалізованого та місцево-поширеного РПЗ. При цьому його спосіб сьогодні не має ключового значення для досягнення адекватних результатів. Для визначення тактики лікування та подальшого ведення пацієнта рекомендований мультидисциплінарний підхід.



Принципи ранньої діагностики РПЗ висвітлив **співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ) Максим Валентинович Пікуль.**

— Простатичний специфічний антиген (ПСА) — простий глікопротеїн, який синтезується епітеліальними клітинами передміхурової залози (ПЗ). Функція ПСА полягає у роз-

щепленні білків, що сприяє розрідженню сім'яної рідини. Проте невелика кількість ПСА надходить у кровообіг, де перебуває як у вільному, так і у зв'язаному стані та де його рівень може бути визначений за допомогою тестів.

ПСА — специфічний маркер стану ПЗ. Введення Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у 1994 р. тесту на ПСА як скринінгового маркера дозволило знизити частоту виявлення запущених стадій захворювання на 80% та ризик смерті від РПЗ на 42%, що на 45-70% було досягнуто саме завдяки імплементації скринінгу.

Відомо, що 75% чоловіків із підвищеним рівнем ПСА не мають РПЗ, тоді як у пацієнтів із рівнем ПСА 4-10 нг/мл, що належить до так званої сірої зони, імовірність виявлення РПЗ становить 25%. Вважається, що при рівні ПСА >10 нг/мл ймовірність наявності у пацієнта РПЗ складає 50%. У цьому випадку важливим є співвідношення рівнів ПСА загального та ПСА вільного (PSA total/PSA free ratio). Якщо це співвідношення сягає >25%, імовірність РПЗ вкрай мала, <10% — вкрай висока, а при рівні 10-25% вирішення питання подальшого ведення пацієнта потребує додаткового обстеження й оцінюється кожним урологом окремо. Таким чином, визначення співвідношення PSA total/PSA free ratio дозволяє запідозрити пухлини ПЗ навіть при рівні ПСА <4 нг/мл.

За даними Гарвардської школи медицини, метою будь-якого скринінгу є виявлення захворювання до того моменту, поки воно стає клінічно значущим. При цьому ефективне скринінгове дослідження має відповідати таким критеріям, як висока чутливість, висока специфічність, бути безпечним, зручним, недорогим і підходити для масового використання.

Стосовно тесту ПСА відомо, що він є високоспецифічним (специфічність — 91%), проте малочутливим (чутливість — 21%), а його вартість в Україні становить приблизно 200 грн. Варто зазначити, що проведення некоректного скринінгу ПСА зумовлює необхідність виконання біопсії ПЗ, яка є інвазивною та дорогою процедурою. Так, ще у 1984 р. було встановлено: показники якості життя пацієнтів після визначення підвищеного рівня ПСА знижуються навіть за умови, що результат біопсії негативний, а страх наявності латентного РПЗ, який у будь-який момент може

стати причиною смерті, у пацієнтів іноді залишається до кінця життя. (P.J. Wagner, P. Curran, 1984). Тому актуальним стало визначення ризику розвитку РПЗ залежно від рівня ПСА. Було продемонстровано, що при рівні ПСА 0,5 нг/мл та нижче ризик становить 6,6%; 0,6-1,0 нг/мл — 10,1%; 1,1-2,0 нг/мл — 17%; 2,1-3,0 — 23,9%; 3,1-4,0 — 26,9%, а при >10 нг/мл ризик наявності РПЗ >50%.

Отже, рівень ПСА <4 нг/мл не виключає РПЗ, а підвищений може бути наслідком доброякісної патології, запалення та низки інших системних змін. Таким чином, скринінг є ефективним при його раціональному використанні.

Сьогодні алгоритм дій лікаря після отримання першого результату аналізу на визначення ПСА, який проводиться у 45 років, залежить від виявлених показників. Так, при рівні <1,5 нг/мл інтервал між подальшими тестами ПСА становить 5 років, при рівні 1,50-2,99 — 2 роки, а при рівні ≥3 нг/мл рекомендоване проведення мультипараметричної (мп) МРТ та, за необхідності, біопсії ПЗ. Вірогідність виявлення РПЗ при рівні ПСА 4-10 нг/мл за допомогою пальцевого обстеження складає лише 5-30%, що унеможливає його використання як єдиного методу діагностики (NCCN, 2018).

До додаткових методів, що дозволяють визначити ризик розвитку РПЗ, а також клінічно значущі форми, які потребують активного лікування, належать онлайн-калькулятори: пацієнт-орієнтований PCPT і лікар-орієнтовані калькулятори SWOP (6 підтипів). Проте точність таких калькуляторів становить лише 80%.

Важливого значення в оцінюванні ризику розвитку РПЗ набуває спадковість, зокрема наявність *BRCA*-мутацій. Вважається, що при наявності 3 та більше прямих родичів із РПЗ в анамнезі відносний ризик його розвитку у конкретного пацієнта зростає у 5,3 разу, тоді як при наявності 1 прямого родича — у 2,5 разу. Актуальним є також використання маркерів рідинної біопсії з метою визначення клінічних форм *BRCA*-мутацій.

Трансректальне ультразвукове дослідження (УЗД) як самостійний метод діагностики значно поступається мпМРТ, тому в основному використовується при діагностичній біопсії ПЗ — так звана когнітивна біопсія, яка полягає у зіставленні лікарем даних УЗД і МРТ.

Класична трансректальна біопсія проводиться із використанням голки 18G. Перед процедурою обов'язкова антибіотикопрофілактика з призначенням пероральних фторхінолонів або цефалоспоринов II покоління одноразово.

Наступним етапом обстеження є використання трансперитонеальної біопсії, яка є точнішим методом діагностики із меншою кількістю потенційних ускладнень і розрахована в основному на недосяжну для трансректального УЗД передню поверхню ПЗ. Проте у разі повторного проведення біопсії у 36% пацієнтів з первинно негативними її результатами діагностується РПЗ, що є клінічно значущим (рівень диференціації >7 за шкалою Глісона) у 86% випадків (W.L. Ong et al., 2015).

Сьогодні широко використовується метод мпМРТ ПЗ із подальшою класифікацією змін згідно з Prostate Imaging Reporting and Data System v2.1 (PI-RADSv2.1). Концепція PI-RADSv2.1 запропонована з метою стандартизації техніки отримання зображень і правил інтерпретації даних МРТ ПЗ. На підставі даних PI-RADSv2.1 можна зробити висновок щодо наявності чи відсутності клінічно значущого РПЗ і необхідності виконання біопсії. Чутливість цього методу становить 89%, а специфічність — 73% (S. Woo, C.H. Suh, 2016).

Актуальним також є визначення кореляції щільності ПСА, яка вираховується як відношення його рівня у сироватці крові до об'єму передміхурової залози за результатами мпМРТ.

У 2019 р. було запропоновано алгоритм, згідно з яким при отриманні негативних результатів мПРТ і щільності ПСА <0,12 нг/мл на 1 см³ немає необхідності у подальшому спостереженні, тоді як при щільності >0,12 нг/мл на 1 см³ рекомендоване динамічне спостереження. За наявності вогнищ PI-RADSv3 та щільності ПСА <0,12 нг/мл на 1 см³ проводиться активне спостереження без подальших діагностичних процедур, а при щільності >0,12 нг/мл на 1 см³ – таргетна біопсія. За наявності вогнищ PI-RADSv4-5 відразу без вираховування щільності проводиться таргетна біопсія (H. Thoeny, 2019).

Найточнішим методом діагностики РПЗ на сьогодні вважається FUSION-біопсія, яка через високу вартість поки є недоступною для широкого використання в Україні. Ще одним новим діагностичним методом є використання моделі 4-k, яка базується на визначенні загального, інтактного та вільного ПСА й людського калікреїну 2. Ця модель також є дорогою та в Україні недоступна.

Таким чином, скринінгові методи спрямовані на виявлення клінічно значущого РПЗ. Виявлення РПЗ на ранніх стадіях дозволяє провести ефективне лікування. Витрати на лікування локалізованої форми РПЗ є значно меншими, ніж на терапію при запущених стадіях хвороби.



Про особливості хірургічного лікування метастатичного РПЗ розповів **головний уролог Міністерства оборони України, начальник клініки урології НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ), доктор медичних наук, доцент Сергій Вікторович Головко.**

— Метастатичний РПЗ найчастіше розвивається в осіб із групи високого ризику (за настановами EAU, 2020), а також у пацієнтів із місцево-поширеною формою РПЗ зі стадією T3-T4 або ураженням лімфатичних вузлів незалежно від рівня ПСА та диференціації за шкалою Глісона. Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США, до групи високого ризику належать пацієнти зі стадією T3a, рівнем диференціації за шкалою Глісона >8 або гістологічною групою 4/5, або рівнем ПСА >20 нг/дл. До групи дуже високого ризику можна включити пацієнтів із стадією T3b-T4 або первинним патерном Глісона 5, або >4 стовпчиків тканини із рівнем диференціації за шкалою Глісона 8-10, або змінами гістологічної групи 4 чи 5.

Поширеність РПЗ високого ризику становить 3-38%, а 5-річна безрецидивна виживаність – від 49 до 80%. При цьому різниця у безрецидивній виживаності залежить від критеріїв визначення РПЗ високого ризику. Так, найгіршим предиктором безрецидивної виживаності є показники шкали Глісона 8-10 (O. Yossepowitch et al., 2007).

Одним з основних методів лікування пацієнтів із локалізованим РПЗ за умови очікуваної тривалості життя >10 років є РПЕ як частина мультимодальної терапії. Також рекомендується виконувати розширену тазову лімфодисекцію та ПТ у поєднанні з тривалою андрогенною депривацією.

Значення ПТ у лікуванні місцево-поширеного РПЗ високого ризику вивчалось у дослідженні S.D. Fossa та співавт. Автори показали, що канцерспецифічна смертність (КСС) від РПЗ є нижчою при поєднанні ГТ та ПТ, ніж при ГТ у монорежимі, та становить 17% (95% довірчий інтервал 13-22) та 34% (95% довірчий інтервал 29-39) відповідно (S.D. Fossa et al., 2016). Дослідження ProtecT продемонструвало вищий рівень КСВ навіть у групі хворих дуже високого ризику, яким було проведено простатектомію та ПТ, порівняно з ГТ у монорежимі (T.J. Johnsston, 2016). Вдвічі нижча КСС також була відмічена у пацієнтів із РПЗ дуже високого ризику за умови їх лікування в установах із високим рівнем застосування хірургічних і променевих методів терапії (P. Stattin et al., 2017). Виживаність без невідкладного лікування та ефективність ПТ у хворих із вперше діагностованим метастатичним РПЗ високого ризику вивчалась у дослідженні STAMPEDE. У ньому 2-річна виживаність без прогресування складала 93% в групі поєднаного лікування проти з 68% у групі лише ГТ (D.N. James, 2016).

Порівняно новою концепцією є виділення олігометастатичного РПЗ як окремої клінічно значущої форми РПЗ, відмінної від поліметастатичного раку (S. Hellman, 1995), та початково його визначення як метастатичне ураження <5 локалізацій (D. Singh, 2004). Вважається, що ця форма має менш агресивний перебіг, ніж інші фенотипи раку (K.S. Corbin, 2013), та відрізняється від поліметастатичного РПЗ мікро-РНК профілем (Y.A. Lussier, 2011).

Таким чином, більшої виживаності можна досягти у разі контролю первинної пухлини шляхом хірургічного лікування. Це дає змогу запобігти розвитку місцевих ускладнень, пов'язаних із неконтрольованим прогресуванням первинної пухлини, до яких належать обструктивна уретеропатія, інфекції, кровотеча та больовий синдром (G. Aus, C.C. Abbon, 2005). За умови проведення РПЕ перед ПТ рідше розвивається інконтиненція, частота якої складає 13 проти 56% при первинній ПТ, та еректильна дисфункція (61 проти 81%; Van Der Poel, 2004).

Наразі відкритим залишається питання верхньої межі ПСА для проведення РПЕ.

Група португальських фахівців порівняла результати КСВ при використанні РПЕ, брахітерапії та за відсутності місцевого лікування. Було встановлено, що при проведенні РПЕ КСС складала 15,3% та була достовірно нижчою, ніж при інших втручаннях, при цьому 5-річна КСВ у групі РПЕ була найвищою та складала 75,8% (P.L. Almeida et al., 2014). Наступним етапом цього дослідження стало вивчення КСВ у хворих різних вікових груп. Було показано, що у пацієнтів молодших 70 років після проведення РПЕ КСВ сягала 86,9% та була вищою порівняно з такою в групі брахітерапії та у хворих, яким місцеве лікування не проводилось. В осіб старших 70 років КСВ у групах РПЕ та брахітерапії не відрізнялась (P.L. Almeida et al., 2018).

Доведено також, що РПЕ достовірно покращує КСВ у хворих на РПЗ із залученням лімфатичних вузлів. Зокрема, у дослідженні J. Engel та співавт. 5-річна КСВ у групі РПЕ складала 84% порівняно з 60% у пацієнтів, яким РПЕ не проводили. Десятирічна виживаність складала 64 та 28% відповідно (J. Engel et al., 2010). Більшість результатів метааналізів і систематичних оглядів свідчать про перевагу РПЕ над ПТ для лікування хворих групи високого ризику (F. Petrelli et al., 2014).

Отже, згідно з міжнародними настановами, хірургічне лікування у поєднанні з ГТ та/або ПТ є прийнятною опцією при локалізованому РПЗ у пацієнтів високого ризику, при місцево-поширеному РПЗ і РПЗ в осіб дуже високого ризику. Багато з цих хворих має мікрометастатичну хворобу, що підтверджується високою смертністю за відсутності відповідного лікування.

Первинний олігометастатичний РПЗ є нечастою патологією у країнах Європи, проте частою в Україні. Згідно з міжнародними рекомендаціями, ГТ у монорежимі або у комбінації з антинеопластичними засобами є стандартом лікування пацієнтів з олігометастатичним РПЗ. Проте застосування лише системного лікування у багатьох хворих не запобігає локальному прогресуванню захворювання та підвищує КСС. Таким чином, існує потреба у покращенні лікувальної стратегії у пацієнтів із цим типом РПЗ. Дані сучасних оглядових і проспективних досліджень демонструють доцільність оперативного лікування або ПТ в окремих випадках. Поточні проспективні дослідження щодо ролі місцевого лікування прокладають шлях до покращення надання допомоги хворим на РПЗ дуже високого ризику та на олігометастатичний РПЗ. Проте до отримання нових переконливих доказів хірургічне лікування при олігометастатичному РПЗ слід вважати експериментальним.



Актуальну на сьогодні проблему диференційної діагностики грипу та коронавірусної інфекції (COVID-19), а також лікування та профілактики грипу розглянула **старший науковий співробітник Інституту нефрології АМН України (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Миколаївна Снісар.**

— Сезонний грип – це інфекційне висококонтагіозне захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і проявляється фебрильною температурою тіла та системними симптомами різного ступеня тяжкості, від легкої форми до дихальної недостатності та навіть смерті. У світі грип щорічно спричиняє до 650 тис. випадків смерті. Центрами з контролю та профілактики захворювань США (CDC) було задокументовано, що впродовж сезону 2019-2020 рр. грип був причиною від 24 до 62 тис. смертей.

COVID-19 і сезонний грип мають багато спільних ознак, зокрема таких, як лихоманка, озноб, кашель, задишка або утруднене дихання, втома, біль у горлі, нежить, закладеність носа, біль у м'язах, головний біль, а у дітей також блювання та діарея. Проте на відміну від грипу, у хворих на COVID-19 частішими є зміни смаку та особливо нюху, аж до повної його втрати – аносмії. Одними із ключових відмінностей між грипом і COVID-19 також є час від зараження до появи перших симптомів, який при грипі становить у середньому 1-4 доби, а при COVID-19 коливається від 2 до 14 діб. Контажіозність грипу максимальна впродовж перших 3-4 діб (іноді до 7), тоді як для COVID-19 цей показник ще вивчається. Щодо ускладнень, то варто зазначити, що при грипі вони найчастіше розвиваються впродовж першого тижня захворювання, а початок важкого COVID-19 зазвичай настає на другому тижні хвороби.

Проведення тестування для підтвердження вірусу грипу рекомендоване пацієнтам груп ризику за наявності у них симптомів грипу, пневмонії або неспецифічних захворювань дихальних шляхів, якщо результати тестування вплинуть на вибір тактики лікування цих хворих. При цьому досліджувати потрібно зразки з носоглотки, вірус грипу у крові, ліворі, сечі та випорожненнях визначати не слід. В амбулаторних умовах рекомендовано використовувати методи швидкого тестування – дослідження ампліфікації нуклеїнової кислоти, у госпітальних умовах методом вибору є проведення полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції.

Зважаючи на подібність ознак і симптомів, при одночасній циркуляції вірусів SARS-Cov-2 та грипу необхідно досліджувати наявність обох вірусів, щоб розрізнити та

виявити SARS-Cov-2 і коінфекцію грипу. Поєднаний перебіг грипу, зумовленого вірусами типів А чи В, та SARS-Cov-2 було описано у серіях повідомлень, проте не вивченими наразі залишаються частота, тяжкість і фактори ризику такого поєднання (R.J. Soo et al., 2020).

Відомо, що пацієнти із гострою хворобою нирок (ГХН) і хронічною хворобою нирок (ХХН) належать до групи високого ризику щодо несприятливих наслідків COVID-19, адже значна їх кількість має порушення функції нирок або отримує імуносупресивну (ІС) терапію. Крім того, серед пацієнтів з ХХН багато осіб старшого віку з високим рівнем коморбідності. Сьогодні рекомендується розподіляти усіх осіб із ГХН і ХХН на групи ризику інфікування SARS-CoV-2 та за показаннями до госпіталізації. До групи низького ризику належать пацієнти молодші 65 років із ХХН I-II стадії або ГХН 0-I стадії, із добовим рівнем протеїнурії ≤500 мг і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥60 мл/хв на 1 м² або стабільним рівнем ШКФ протягом останніх 3-6 міс, артеріальною гіпертензією (АГ) I стадії та відсутністю ІС-терапії. Група середнього ризику представлена пацієнтами віком до 65 років із ХХН III стадії або ГХН II стадії, добовим рівнем протеїнурії >500 мг <3000 мг та ШКФ 30-59 мл/хв на 1 м², АГ I стадії та ІС-терапією у мінімальних дозах. До групи високого ризику інфікування SARS-CoV-2 належать пацієнти старшого віку (>65 років) із ХХН IV стадії або ГХН III стадії, добовим рівнем протеїнурії >3000 мг та ШКФ <30 мл/хв на 1 м², АГ II стадії та ІС-терапією у високих дозах. Дуже високий ризик мають пацієнти старші 65 років із ХХН V стадії або ГХН III стадії, добовим рівнем протеїнурії >7000 мг та ШКФ <15 мл/хв на 1 м², АГ II стадії та ІС-терапією у високих дозах (М. Колесник та ін., 2020).

Актуальним питанням є лікування грипу. Згідно із керівними принципами CDC, противірусна терапія рекомендована пацієнтам з підозрою або підтвердженням грипом, наявністю ускладнень чи прогресуванням хвороби, а також високим ризиком розвитку ускладнень. У зазначених групах емпіричне противірусне лікування слід розпочати якомога швидше, не чекаючи лабораторного підтвердження. Для амбулаторних пацієнтів із підозрою на грип, які не належать до групи ризику, рекомендовано розглянути можливість раннього (до 48 год) емпіричного противірусного лікування за клінічними показаннями. Рекомендований курс лікування неускладненого грипу становить 2 дози озельтамівіру перорально, або занамівіру інгаляційно впродовж 5 діб, або 1 доза перамівіру внутрішньовенно (не зареєстрований в Україні), або 1 доза балоксавіру перорально. Варто зазначити, що CDC не рекомендують балоксавір для лікування грипу у вагітних або матерів-годувальниць, а також як монотерапію пацієнтам із тяжким імунодепресивним станом. При виборі препарату для застосування у вагітних найкращою опцією залишається озельтамівір.

При лікуванні та профілактиці грипу в осіб із ХХН особливої уваги слід надавати коригуванню доз противірусних засобів залежно від рівня ШКФ. Так, наприклад, у разі кліренсу креатиніну (КК) >60 мл/хв корекція дози озельтамівіру не потрібна, при КК 30-60 мл/хв рекомендована доза для лікування становить 30 мг 2 рази на добу, для профілактики – 1 раз на добу, при КК 10-30 мл/хв лікувальна доза складає 30 мг 1 раз на добу, а профілактична – 30 мг через день. При КК <10 мл/хв дані щодо лікування та профілактики грипу відсутні. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, лікувальна доза становить 30 мг одноразово після кожного сеансу гемодіалізу, а профілактична – 30 мг після кожного другого сеансу гемодіалізу. При проведенні перитонеального діалізу з метою лікування рекомендовано призначення 30 мг озельтамівіру одноразово, а з метою профілактики – 30 мг 1 раз на тиждень. Доза перамівіру для внутрішньовенного введення у разі КК >50 мл/хв не коригується та складає 600 мг. При КК 30-39 мл/хв лікувальна доза становить 200 мг, 10-29 мл/хв – 100 мг, а для хворих, які перебувають на гемодіалізі, препарат вводиться після діалізу.

Основним методом профілактики грипу залишається вакцинація. Особливо важливою вона є цього року у зв'язку з можливою небезпечною коінфекцією грипу та COVID-19. Варто зазначити, що CDC щороку аналізують підтипи вакцин і вносять необхідні зміни з урахуванням світових тенденцій. Вакцинація із використанням інактивованої або тривалентної рекомбінантної вакцини проти грипу необхідна, доки відбувається циркуляція вірусів грипу, а це може бути і в січні, і навіть пізніше.

Таким чином, у всіх госпіталізованих хворих із наявністю симптомів гострої респіраторної інфекції слід провести дослідження на обидва віруси, а в амбулаторних – лише у тому випадку, якщо результат тестування матиме вплив на подальшу терапію. При цьому лікування грипу є однаковим для всіх пацієнтів незалежно від коінфекції SARS-CoV-2. Госпіталізованим пацієнтам рекомендується якомога швидше розпочати емпіричне лікування грипу озельтамівіром, не чекаючи результатів тестування. Для пацієнтів із легким перебігом COVID-19, а також для осіб, які одужують від COVID-19, рекомендована імунізація інактивованою вакциною проти грипу.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



Після встановлення діагнозу
метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6

з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ,
що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** та агоністом ЛГРГ
як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
як терапія першої або
другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** як терапія
першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибоциклібу сукцинат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону релізінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів Р-гр, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнткам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнткам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка.** **1.** По 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною Інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (де ново або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямий передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу KISQALI® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

Denise A. Yardley, США

Клінічна програма MONALEESA: огляд використання рибоциклібу в різних клінічних умовах

Рибоцикліб отримав схвалення на застосування у пацієнок в перед-/пери- та постменопаузальний період на основі даних досліджень MONALEESA. Зокрема, результати дослідження MONALEESA-2 продемонстрували, що використання рибоциклібу + летрозолу істотно покращувало виживаність без прогресування порівняно з плацебо + летрозолом як перша лінія терапії у пацієнок у постменопаузі з HR-позитивним і HER2-негативним поширеним раком грудної залози. Згодом повідомлялося про значне покращення виживаності без прогресування завдяки застосуванню рибоциклібу в комбінації з фулвестрантом у пацієнок у постменопаузі з поширеним раком грудної залози, які або не отримували лікування, або отримували ≤ 1 лінії попередньої ендокринної терапії з приводу поширеного захворювання (MONALEESA-3), або тамоксифен/нестероїдний інгібітор ароматази, що пригнічує функцію яєчників у жінок у пре-/перименопаузі (MONALEESA-7). Цей огляд підсумовує клінічну програму MONALEESA (ідентифікатори ClinicalTrials.gov: NCT01958021 – MONALEESA-2, NCT02422615 – MONALEESA-3, NCT02278120 – MONALEESA-7).

Рибоцикліб (Інститут біомедичних досліджень Novartis у співпраці з Astex Pharmaceuticals) є пероральним селективним інгібітором CDK4/6, який запобігає фосфорилуванню Rb, обмежуючи тим самим прогресування клітинного циклу [1-3]. Дисрегуляція клітинного циклу призводить до неконтрольованого поділу клітин, головного показника раку. Ураження конкретних елементів клітинного циклу виправляє цю розбіжність, сприяючи відкриттю потенційних методів лікування, а також комбінованих стратегій лікування. Механізм циклін D – CDK4/6 – p16 – Rb регулює прогресування клітинного циклу від фази росту (G1) до фази синтезу ДНК (S). Цей механізм часто змінюється при раку молочної залози [4]. У відповідь на мітогенне сигналізування, включно з естрогеном, рівень цикліну D підвищується, що зумовлює утворення комплексів CDK4/6 – циклін D. Згодом це призводить до фосфорилування Rb та вивільнення фактора транскрипції E2, що надалі забезпечує транскрипцію генів, які зумовлюють прогресування клітинного циклу [5]. Тому шлях циклін D – CDK4/6 – p16 – Rb є потенційною мішенню для терапії раку на основі CDK4/6.

На сьогодні для лікування метастатичного HR-позитивного (HR+) HER2-негативного (HER2-) раку грудної залози схвалено три інгібітори CDK4/6 (палбоцикліб [6], рибоцикліб [7] та абемацикліб [8]) в поєднанні з ендокринною терапією (ЕТ) як перша або друга лінія терапії на основі даних досліджень III фази, у яких ці препарати продовжували виживаність без прогресування порівняно з ендокринною монотерапією. Сучасні рекомендації щодо лікування жінок у постменопаузі з HR+/HER2-поширеним раком грудної залози включають різні схеми лікування, такі як монотерапія (ЕТ, інгібітори ароматази – ІА; фулвестрант) [9] та комбінації мішеневої терапії з ІА або фулвестрантом. Ця стратегія заснована на результатах досліджень III фази, у яких вивчали кожен зі згаданих вище інгібіторів CDK4/6 у терапевтичній комбінації з летрозолом, анастрозолом або фулвестрантом, а також даних досліджень BOLERO-2, де оцінювали екземестан та еверолімус [10-12].

Дизайн

У всіх трьох подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях III фази у пацієнтів із HR+/HER2- поширеним раком грудної залози початкова доза рибоциклібу становила 600 мг 1 раз на день протягом 21 дня 28-денного циклу. Жінки в постменопаузі отримували рибоцикліб + летрозол (2,5 мг 1 раз на день) у дослідженні MONALEESA-2.

У дослідженні MONALEESA-3 оцінювали рибоцикліб і фулвестрант (500 мг внутрішньом'язово) у жінок у постменопаузі, у яких рецидив виник більше ніж через 12 міс після ЕТ або у яких спостерігався поширений рак *de novo*, котрі не отримували лікування або отримали ≤ 1 лінію попередньої ЕТ з приводу поширеного раку.

У дослідженні MONALEESA-7 жінки у пре-/перименопаузі отримували рибоцикліб і гозерелін (3,6 мг) або тамоксифен (20 мг на день), або нестероїдний ІА (летрозол 2,5 мг на день або анастрозол 1 мг на день).

Наявність або відсутність метастазів у печінці або легенях були факторами рандомізації у всіх дослідженнях MONALEESA.

Зниження дози рибоциклібу було стандартизовано в ході досліджень (з 600 до 400 та 200 мг 1 раз на день) і дозволено у разі виникнення пов'язаних із лікуванням небажаних явищ. Однак не дозволялось зменшувати дозу летрозолу, фулвестранту, тамоксифену, нестероїдних ІА або гозереліну. Лікування тривало до прогресування захворювання, розвитку неприпустимої токсичності, смерті або припинення з будь-якої іншої причини.

Аналіз даних

Ефективність

У всіх трьох дослідженнях була досягнута первинна кінцева точка. Виживаність без прогресування значно покращилась у групі рибоциклібу порівняно з групою плацебо. У MONALEESA-2 медіана виживаності без прогресування у пацієнок, які отримували рибоцикліб, становила 25,3 проти 16 міс у тих, хто отримував плацебо (відношення ризиків – BP – 0,568; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,457–0,704; $p=9,63 \times 10^{-8}$). У MONALEESA-3 медіана виживаності без прогресування у групах рибоциклібу та плацебо дорівнювала 20,5 міс (95% ДІ 18,5–23,5) та 12,8 міс (95% ДІ 10,9–16,3) відповідно, а BP – 0,593 (95% ДІ 0,480–0,732; $p<0,001$). У MONALEESA-7 медіана виживаності без прогресування становила 23,8 міс (95% ДІ 19,2 – не досягнуто) у групі рибоциклібу та 13,0 міс (95% ДІ 11,0–16,4) у групі плацебо (BP 0,55; 95% ДІ 0,44–0,69; one-sided $p<0,001$).

Медіана виживаності без прогресування у підгрупі пацієнтів, які отримували тамоксифен у складі комбінованої терапії ($n=177$), дорівнювала 22,1 міс (95% ДІ 16,6–24,7) у групі рибоциклібу та 11,0 міс (95% ДІ 9,1–16,4) у групі плацебо (BP 0,59; 95% ДІ 0,39–0,88). У хворих, які отримували нестероїдний ІА у складі комбінованої терапії ($n=495$), медіана виживаності без прогресування становила 27,5 міс (95% ДІ 19,1 – не досягнуто) у групі рибоциклібу та 13,8 міс (95% ДІ 12,6–17,4) у групі плацебо (BP 0,57; 95% ДІ 0,44–0,74).

Безпека

Загалом профілі небажаних подій, пов'язаних із введенням рибоциклібу, у всіх трьох дослідженнях були зйавними. Найпоширенішими побічними явищами будь-якого ступеня, що мали місце у $\geq 25\%$ пацієнтів, були нейтропенія, лейкопенія та нудота. Про кориговане подовження інтервалу QT (формула Fridericia) повідомлялося у $<10\%$ пацієнтів, які отримували рибоцикліб у кожному з трьох досліджень.

Висновки

Загальні результати програми MONALEESA підкреслюють переваги лікування та керований профіль безпеки рибоциклібу в поєднанні з ІА або фулвестрантом порівняно з плацебо, а також у різних субпопуляціях пацієнтів із HR+/HER2- поширеним раком грудної залози. Рекомендується ретельний моніторинг і модифікація дози рибоциклібу (у міру необхідності) у пацієнтів з високим ризиком подовження QTcF.

Клінічна програма з вивчення застосування рибоциклібу MONALEESA включала різноманітні групи пацієнтів у різних умовах лікування. Окрім наявних клінічних доказів, що підтверджують широке використання рибоциклібу, у клінічних дослідженнях, що тривають, додатково вивчають інші варіанти застосування та характеристики рибоциклібу з різними препаратами, в різних популяціях пацієнтів та в інших обставинах лікування. Наприклад, для подальшого оцінювання ефективності та безпеки рибоциклібу у великій і різноманітній популяції пацієнок з HR+/HER2- поширеним раком грудної залози ($n=3256$) нині триває відкрите одноступеневе багаточентрове дослідження IIIb фази ComPLEEment-1 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT02941926). Попередні результати перших 1008 пацієнок із будь-яким менопаузальним статусом, які були зареєстровані протягом 56 днів спостереження, продемонстрували профіль безпеки рибоциклібу та летрозолу, що відповідає такому у дослідженні MONALEESA-2 у жінок у постменопаузі, які отримували першу лінію лікування з приводу HR+/HER2- поширеного раку грудної залози [35]. В іншому поточному дослідженні – TRINITI-1 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov

NCT02732119) – вивчають ефекти продовження дії інгібітора CDK4/6 за допомогою триплетної терапії (рибоцикліб + еверолімус + екземестан) у пацієнок із прогресуванням захворювання на тлі введення інгібітора CDK4/6 [36]. Крім того, диспозицію рибоциклібу в центральній нервовій системі також досліджують у доклінічних і ранніх клінічних дослідженнях. Доклінічні результати на мишачій моделі засвідчили адекватне проникнення препарату в центральну нервову систему, що зумовило подальші доклінічні дослідження ефективності [37]. Результати багаточентрового відкритого дослідження I фази з ескалацією дози рибоциклібу (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT01747876) у 32 педіатричних пацієнтів зі злоякісною рабодійною пухлиною або нейробластомою також показали швидке всмоктування рибоциклібу, незважаючи на певну мінливість пацієнтів, і передбачуваність профілю безпеки [38].

Дані про загальну виживаність у дослідженні III фази, в якому рибоцикліб використовували для лікування HR+/HER2- поширеного раку грудної залози, ще не доступні. У дослідженнях PALOMA-1 та PALOMA-3 спостерігали змішані результати щодо загальної виживаності при лікуванні інгібітором CDK4/6 палбоциклібом [39, 40]. У дослідженні PALOMA-3 продемонстровано покращення загальної виживаності у пацієнтів із чутливістю до попередньої ЕТ, котрі отримували палбоцикліб + фулвестрант, порівняно з хворими, які отримували плацебо + фулвестрант (39,7 проти 29,7 міс відповідно; BP смерті 0,72; 95% ДІ 0,55–0,93) [40]. Однак істотної користі щодо загальної виживаності у всій популяції пацієнтів не виявлено. У дослідженні II фази PALOMA-1 не спостерігалось значної переваги у загальній виживаності при лікуванні палбоциклібом + летрозолом порівняно з комбінацією плацебо + летрозолу [39]. Крім того, інтерпретація даних щодо загальної виживаності у дослідженнях PALOMA ускладнена проведенням лікування після прогресування захворювання вже після припинення дослідження. Наприклад, тривалість загальної виживаності відносно виживаності без прогресування у PALOMA-3 вказує на те, що багато пацієнтів отримують одну лінію терапії протягом багатьох років після прогресування хвороби та припинення досліджуваного лікування.

Зараз рибоцикліб досліджується як потенційна ад'ювантна або неоад'ювантна терапія у пацієнтів з раком грудної залози. Хворих на HR+/HER2- рак грудної залози рандомізують на групи для отримання рибоциклібу у поєднанні з ЕТ або стандартного лікування. У дослідженні II фази FELINE порівнюють неоад'ювантне застосування рибоциклібу + летрозолу із плацебо + летрозолом у жінок у постменопаузі з HR+/HER2- раком грудної залози ранньої стадії (NCT02712723) [41, 42]. У дослідженні II фази NEOLBC проводиться порівняння ефективності неоад'ювантної терапії рибоциклібом і летрозолом із стандартною хіміотерапією у жінок у постменопаузі з HR+/HER2 люмінальним раком грудної залози (NCT03283384) [43]. У дослідженні CORALLEEN порівнюють неоад'ювантну терапію рибоциклібом і летрозолом із стандартною хіміотерапією у жінок у постменопаузі з люмінальним типом В HER2- раком грудної залози (NCT03248427) [44, 45]. Крім того, у дослідженні III фази NATALEE оцінюють ефективність і безпеку рибоциклібу + ЕТ порівняно з лише ЕТ як ад'ювантне лікування у жінок в пре-/перита постменопаузі з раком грудної залози ранньої стадії (NCT03701334) [46].

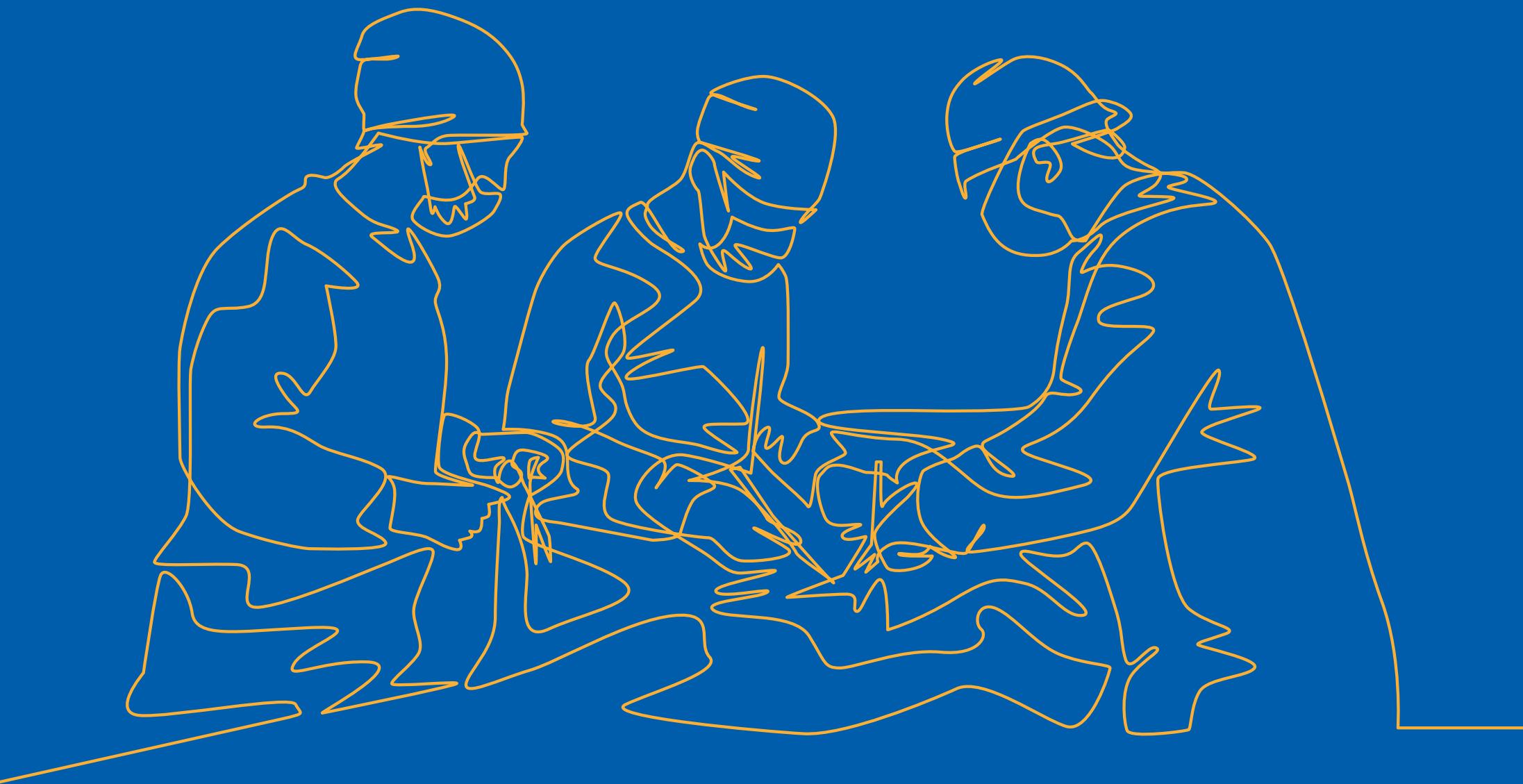
Незважаючи на те що ЕТ є основним варіантом лікування, комбінації рибоциклібу з ІА або фулвестрантом стають бажаними комбінаціями ЕТ у пацієнтів із HR+/HER2-поширеним раком грудної залози у першій або другій лінії. Додавання рибоциклібу до інших стандартних терапевтичних засобів стало важливим варіантом поліпшення виживаності без прогресування та подолання резистентності до ЕТ.

Yardley D.A. MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. Future Oncol. 2019; 15(23): 2673-2686.

Підготував Назар Лукавецький

Більше матеріалів
тут:





Надійний контроль кровотеч до, під час та після операції¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ФЕЙБА (FEIBA) 500 ОД., 1000 ОД., 2500 ОД

Склад: діюча речовина: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity; 1 флакон з порошком містить: білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII. Препарат ФЕЙБА містить також фактори II, IX і X, переважно в неактивованій формі, а також активований фактор VII; коагулянтний антиген фактора VIII (F VIII C:Ag) присутній у концентрації до 0,1 Од. на 1 одиницю препарату ФЕЙБА. Препарат може містити слідові кількості факторів калікреїн-кінінової системи. **Допоміжні речовини:** натрію хлорид, натрію цитрат; флакон з розчинником містить воду для ін'єкцій

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: порошок або крихка речовина від білого до майже білого або блідо-зеленого кольору.

Фармакотерапевтична група. Фактори згортання крові. Білки з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора VIII. Код АТХВ02В D03.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В за відсутності іншого специфічного лікування. Лікування кровотеч у пацієнтів, не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до фактора VIII. Профілактика кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі. **Протипоказання.** Препарат ФЕЙБА не можна використовувати у таких ситуаціях, якщо існують терапевтичні альтернативи: підвищена чутливість до препарату або будь-яких його компонентів; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром); гострий тромбоз або емболія (включаючи інфаркт міокарда).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Адекватні та добре контрольовані дослідження комбінованого або послідовного застосування препарату ФЕЙБА і рекомбінантного фактора VIIa або антифібринолітиків не проводилися. Слід враховувати можливість розвитку тромботичних ускладнень у разі застосування системних антифібринолітиків, таких як транексамінова кислота і амінокапронова кислота, під час лікування препаратом ФЕЙБА. Тому антифібринолітики не слід застосовувати протягом приблизно 6-12 годин після застосування препарату ФЕЙБА. У разі супутнього застосування препарату з рекомбінантним фактором VIIa (rFVIIa) потенційну лікарську взаємодію виключити не можна з огляду на наявні in vitro дані та дані клінічних спостережень.

Спосіб застосування та дози. Лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має відповідний досвід лікування подібних розладів коагуляції. **Дозування.** Доза та тривалість лікування залежать від тяжкості порушення гемостазу, локалізації і сили кровотечі, а також клінічного стану хворого.

При виборі дози та частоти введення потрібно керуватися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку індивідуально. Загалом рекомендується вводити препарат ФЕЙБА в дозі 50-100 одиниць на 1 кг маси тіла. При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од./кг маси тіла і максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує

використання вищих доз (див. розділ «Особливості застосування»). Діти. Звіти про випадки захворювання та обмежені дані клінічних випробувань свідчать, що FEIBA можна застосовувати у дітей віком до 6 років. Такий самий режим дозування, як у дорослих, повинен бути пристосований до клінічного стану дитини.

Побічні реакції. Препарат ФЕЙБА може спричинити появу реакцій підвищеної чутливості алергічного типу, що включають кропив'янку, ангіоневротичний набряк, шлунково-кишкові розлади, бронхоспазм і падіння артеріального тиску; ці реакції можуть бути серйозними і системними (наприклад, анафілаксія з кропив'янкою і ангіоневротичним набряком, бронхоспазм і циркуляторний шок). **Категорії частоти:** дуже часті $\geq 1/10$; часті $\geq 1/100$ до $< 1/10$; Часті побічні реакції. Розлади імунної системи (реакція підвищеної чутливості). Розлади нервової системи (головний біль, запаморочення). Судинні розлади (гіпотонія). Ураження шкіри і підшкірної тканини (висип). Повідомлялося також про інші інфузійні реакції, такі як озноб, лихоманка і артеріальна гіпертензія.

Термін придатності. Препарат – 2 роки. Розчинник (вода для ін'єкцій) – 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 флакону з порошком (по 500 Од., або 1000 Од., або 2500 Од.) у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій по 20 мл для дозування 500 Од. та 1000 Од. або 50 мл для дозування 2500 Од.) разом з пристосуванням для розведення БАКСДЖЕКТ II Хай Флоу та набором для введення (1 одноразовий шприц, 1 одноразова голка, 1 голка-метелик) у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бакстер АГ/Baxter AG. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріштрассе 67,1221 Відень, Австрія/Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу (Реєстраційне посвідчення №UA/16954/01/01; UA/16954/01/02; UA/16954/01/03 від 20.09.2018

ТОВ «Такеда Україна»,
вул. Солом'янська, 11
БЦ Eleven, 2-й поверх
03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09
Факс: +380 44 390 29 29
E-mail: info.ua@takeda.com
Copyright 1995-2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Всі права захищені.
C-APROM/UA/FEI/0002

Посилання: 1. Négrier C et al. SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. Haemophilia. 2013 May;19(3):e143-50.



Фейба (Антиінгібіторний коагулянтний комплекс)



Консенсусні рекомендації щодо використання препарату ФЕЙБА у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, яким мають бути проведені планові оперативні втручання

Коли у пацієнтів з прогресуючою артропатією при інгібіторній формі гемофілії А виявляються неефективними консервативні методи лікування, єдиним варіантом відновлення рухомості суглобів, функціонування хворих та якості їх життя залишається велике ортопедичне оперативне втручання [1]. Крім того, протягом життя пацієнти з інгібіторною формою гемофілії можуть потребувати виконання й інших загальнохірургічних втручань і стоматологічних процедур [2]. Однак існують значні проблеми, асоційовані з виконанням операцій у пацієнтів з високими титрами інгібіторів фактора згортання крові VIII (FVIII).

У 1994 р. Роберт Д'юті (Robert Duthie) дійшов висновку, що ортопедичне оперативне втручання абсолютно протипоказане у цій групі пацієнтів через підвищений ризик надмірної та неконтрольованої кровотечі з подальшою смертю, сповільненого загоєння рани та розвитку інфекції [3]. Проте, незважаючи на початкове занепокоєння щодо ризиків оперативного втручання у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, з середини 1990-х рр. зростала кількість публікацій ретроспективних серій клінічних випадків на користь можливості виконання серйозних хірургічних операцій на тлі застосування низки лікарських засобів для контролю гемостазу [4]. До таких засобів належать людський і свинячий FVIII, препарат на основі рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa), а також препарат ФЕЙБА (Baxter AG, Австрія), що є концентратом активованого протромбінового комплексу. Ці засоби можуть застосовуватися у режимі монотерапії або послідовно [4]. На сьогодні немає публікацій, у яких порівнювали б відносну ефективність і безпеку препарату ФЕЙБА та rFVIIa як «гемостатичного прикриття» для виконання оперативного втручання. Отже, вибір шунтуючого препарату залежить від конкретного медичного центру і може базуватися на цілій низці факторів, включаючи попередню відповідь пацієнта на застосування того чи іншого шунтуючого препарату.

Невдовзі після висновку Р. Д'юті Bhave та співавт. повідомили про успішне застосування препарату ФЕЙБА як гемостатичного засобу другої лінії у пацієнта, якому 1995 р. було виконано відкриту репозицію та внутрішню фіксацію при відкритому переломі стегна [6]. Відтоді з'являлося все більше публікацій, у яких описували ефективність і безпеку препарату ФЕЙБА при застосуванні у першій лінії для забезпечення гемостатичного контролю під час оперативного втручання [2, 7-10].

У публікаціях повідомляється про широкий спектр великих і малих ортопедичних та неортопедичних процедур, виконаних у дорослих і дітей під «прикриттям» препарату ФЕЙБА (включаючи заміну колінного суглоба, ендопротезування кульшового суглоба, екстракцію зубів, пересадку рогівки, краніотомію та холецистектомію). Гемостатичний результат був оцінений як «відмінний» або «добрий» у 78-100% випадків проведення великих оперативних втручань та у 75-100% випадків виконання малих оперативних втручань. Однак для центрів, котрі планують використовувати препарат ФЕЙБА у хірургічній практиці, ця доказова база не надає стандартизованої інформації щодо обстеження та лікування пацієнта, дозування та графіку інфузій або моніторингу гемостатичної відповіді.

Для вирішення цих питань була створена консенсусна група, завданнями якої стали: 1) проведення огляду ефективності та безпеки препарату ФЕЙБА у хірургічній практиці; 2) обмін досвідом; 3) розроблення практичних рекомендацій щодо відбору та ведення пацієнтів, а також стандартизованого підходу до дозування препарату

ФЕЙБА і моніторингу наслідків його застосування як гемостатичного засобу першої лінії при виконанні великих і малих ортопедичних та неортопедичних хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією А й наявністю високоактивних інгібіторів FVIII.

Матеріали та методи

Для збору даних щодо використання препарату ФЕЙБА у хірургічній практиці у базі даних PubMed був виконаний пошук статей, надрукованих із січня 1995 по травень 2012 р. Статті були ідентифіковані

з використанням пошукових термінів «ФЕЙБА» плюс «концентрат активованого протромбінового комплексу», «шунтуючі засоби», «інгібітори» та «оперативне втручання» у назві або у резюме. Для виявлення додаткових цитувань також були перевірені списки літератури нещодавніх оглядів. Літературний пошук у подальшому було доповнено абстрактами з міжнародних гематологічних конгресів, які проводилися з січня 1995 по травень 2012 р.

Консенсусна група складалася з 7 експертів із Франції, Іспанії та Великої Британії:

4 гематологів, 2 хірургів-ортопедів та 1 фізіотерапевта із фізичної реабілітації. Всі її учасники мали досвід ведення пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, у яких препарат ФЕЙБА використовувався як гемостатичний засіб першої лінії при виконанні великих і малих оперативних втручань.

Метою роботи групи було розроблення рекомендацій щодо ведення пацієнтів на підставі огляду опублікованих клінічних результатів застосування препарату ФЕЙБА у хірургічній практиці, а також власного досвіду експертів. Представлені у цій публікації документи є груповим консенсусом з лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, яким мають проводитися великі та малі ортопедичні і неортопедичні хірургічні втручання. Рекомендації містять вказівки щодо усіх етапів ведення пацієнтів — від фази передопераційного планування до реабілітації. Рекомендації також містять детальну інформацію про дозування та терміни інфузійного введення препарату ФЕЙБА для кожної фази лікування.

Результати

Клінічний досвід

Виявлено 17 публікацій за період між 1997 та 2012 р., котрі стосувалися застосування препарату ФЕЙБА як гемостатичного засобу першої лінії при виконанні малих і великих ортопедичних та неортопедичних оперативних втручань у пацієнтів з гемофілією та наявністю інгібіторів FVIII. Загалом повідомлялося про 107 великих і 241 мале втручання (11 випадків були класифіковані лише як ортопедичні та неортопедичні операції [13]). Коли з аналізу були виключені міжнародні постреєстраційні дослідження та більш ранні звіти з центрів, уточнена загальна кількість зареєстрованих випадків становила 210. З них зафіксовано 61 велике і 138 малих втручань [2, 8-10, 14-19]. Ще 11 випадків були класифіковані лише як ортопедичні (n=5) або неортопедичні (n=6) [13]. З 61 великого втручання 27 (44%) були класифіковані як ортопедичні, а 22 (36%) — як неортопедичні операції. Зі 138 малих втручань 49 (36%) були класифіковані як ортопедичні, а 56 (41%) — як неортопедичні.

Більшість пацієнтів у опублікованих серіях клінічних випадків мали тяжку спадкову гемофілію А з високим титром інгібіторів. Однак препарат ФЕЙБА також використовувався у пацієнтів з набутою та легкою й помірною гемофілією А [10, 20]. Діапазон середньої тривалості лікування препаратом ФЕЙБА у разі великих втручань становив від 9 до 24 днів.

Консенсусні рекомендації щодо ведення

Рекомендується виконувати великі ортопедичні та неортопедичні операції у центрах комплексної допомоги пацієнтам з гемофілією, які відповідають таким характеристикам:

- мають необхідний хірургічний, гематологічний, фізіотерапевтичний і лабораторний експертний досвід;
- мають експертний досвід у здійсненні гемостазу та доступні лабораторні дослідження у режимі 24/7;
- тісна ефективна комунікація між усіма членами команд, залучених до ведення

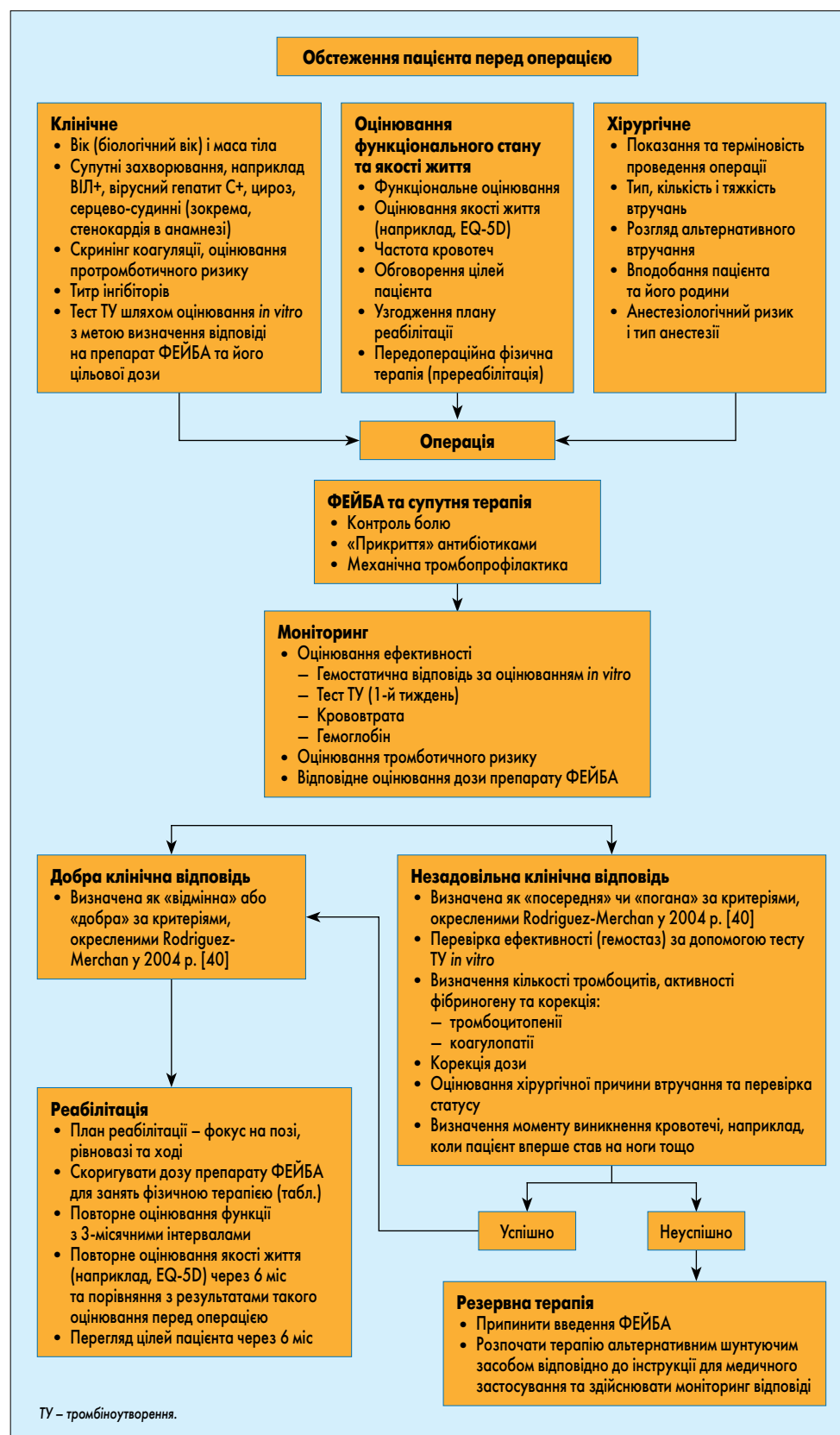


Рис. Алгоритм застосування препарату ФЕЙБА при великих ортопедичних операціях

Продовження на стор. 40.

S. Rangarajan, S. Austin, N.J. Goddard, C. Negrier, E.C. Rodriguez-Merchan, D. Stephensen, T.T. Yee

Консенсусні рекомендації щодо використання препарату ФЕЙБА у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, яким мають бути проведені планові оперативні втручання

Продовження. Початок на стор. 39.

пацієнтів, яким має бути проведено хірургічне втручання та призначений препарат ФЕЙБА.

На рисунку представлені ключові аспекти рекомендацій щодо застосування препарату ФЕЙБА при виконанні великого планового ортопедичного втручання.

Фаза передопераційного планування

На етапі передопераційного планування необхідно вирішити, чи підходить препарат ФЕЙБА як «гемостатичне прикриття» конкретному пацієнту й оцінити тромботичні та хірургічні ризики. На підставі цього можна визначити дозування та частоту введення ФЕЙБА. На цій стадії також слід зосередитися на з'ясуванні цілей, досягнення яких очікує пацієнт від операції, та дійти згоди щодо плану реабілітації з метою задоволення довгострокових очікувань та відповідної цілеспрямованої адаптації лікування. Перелік обстежень перед великими ортопедичними втручаннями представлений на рисунку.

Важливо уточнити наявність у пацієнта будь-яких супутніх захворювань, що можуть зумовлювати потребу у корекції дози препарату ФЕЙБА (наприклад, серцево-судинних) або підвищувати ризик інфекції у післяопераційний період (наприклад, ВІЛ-інфекція) чи анестезіологічний ризик (наприклад, цирроз).

Тест ТУ може використовуватися з метою індивідуалізації лікування препаратом ФЕЙБА як компонент загального моніторингу коагуляції при виконанні великих оперативних втручань [21, 22]. Дослідження ТУ *in vitro* (за умови доступності) може проводитися у фазі передопераційного планування для визначення відповіді пацієнта на препарат ФЕЙБА та його цільової дози.

Функціональне оцінювання слід проводити з використанням належної бальної системи оцінювання стану, пов'язаного з гемофілією (наприклад, Шкали оцінювання функціонального стану суглобів при гемофілії [23] та Шкали оцінювання даних фізичального обстеження дорослих Колорадо [24]). Оцінюють діапазон рухів у суглобах, рухомість, біль у стані спокою, біль при русі, дистанцію ходьби. Ці показники слід оцінювати з урахуванням очікувань пацієнта щодо функціональних можливостей після операції. Оцінювання якості життя за допомогою валідованого інструменту (наприклад, EQ-5D) також може надати основу для висновку пацієнта щодо успіху операції. Зміна частоти кровотеч також може виступати об'єктивним критерієм, за яким визначають успіх операції.

Обговорення цілей пацієнта має охоплювати його очікування від операції (наприклад, піднятися сходами без болю).

Перед операцією пацієнти мають погодитися з необхідністю реалізації програми реабілітації для досягнення максимального

результату. Передопераційна програма фізіотерапії (пререабілітація), розпочата приблизно за 6 тижнів до хірургічного втручання, може бути корисною для пацієнтів, яким заплановано проведення планових ортопедичних втручань, спрямованих на збільшення сили м'язів, що будуть задіяні у післяопераційний період (наприклад, підвестися з ліжка тощо), а також для встановлення взаєморозуміння та довіри до фахівця з фізичної реабілітації [25].

У пацієнтів з частими кровотечами може розглядатися профілактика за допомогою препарату ФЕЙБА упродовж періоду передопераційної фізіотерапії з метою отримання максимальної користі від програми та гарантування відсутності відтермінування операції.

При плануванні післяопераційної фізіотерапії слід враховувати функціональний статус усіх суглобів (наприклад, може бути неможливо дати милиці пацієнту після ендопротезування колінного суглоба, якщо у нього уражений цільовий ліктьовий суглоб). Пацієнти з численними проблемами з боку суглобів можуть потребувати декількох втручань для оптимізації рухомості та функціонального стану.

Рекомендується проводити пацієнтам одне велике оперативне втручання за один раз. Для зниження ризику кровотечі насамперед слід розглянути мінімально інвазивні та закриті процедури (наприклад, радіосинектомія або лапароскопічні втручання).

Періопераційна фаза

Режим дозування препарату ФЕЙБА при виконанні великих і малих оперативних втручань наведений у таблиці. Препарат ФЕЙБА слід вводити в анестезіологічній палаті безпосередньо перед операцією (приблизно за 15 хв) або накладати джгут. Використання джгута під час операції рекомендується при ортопедичних втручаннях із метою підвищення безпеки персоналу операційної, особливо коли пацієнт має супутню інфекцію, що передається при переливанні крові. Потрібно розглянути призначення невеликої кількості препарату ФЕЙБА при зніманні джгута для збільшення ТУ.

У пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А проведення епідуральної анестезії не рекомендується. Однак у пацієнтів цієї групи можна з обережністю виконувати блокади нервів.

Для ендопротезування суглобів у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А рекомендується використовувати цементовані імпланти, оскільки вони служать довше порівняно з імплантатами без цементу й асоційовані з меншою крововтратою під час операції.

Застосування лідокаїну й адреналіну для інфільтрації рани може допомогти мінімізувати кровотечу та зменшити біль. Корисним доповненням може бути використання фібринового герметика у пацієнтів із високим

ризиком, яким виконуються ортопедичні операції, а також видалення шкірних уражень (таких як псевдопухлини) й обрізання.

Дренування рани після операції залишається предметом особистого вибору хірурга.

Післяопераційна фаза та реабілітація

Після операції дуже важливо полегшити загоєння ран з метою уникнення утворення спайок, виникнення кровотечі та розвитку інфекції. Основна увага у лікуванні на цьому етапі приділяється якнайшвидшому досягненню гемостазу з утворенням стабільного та резистентного до фібринолізу згустку.

Рекомендації щодо моніторингу клінічної відповіді на застосування препарату ФЕЙБА та корекції його дози наведені на рисунку. Слід проводити ретельний моніторинг гемостатичної відповіді (у тому числі оцінювати ТУ за доступності цього тесту), інтра- та післяопераційної крововтрати у поєднанні з визначенням рівня гемоглобіну.

Лікування препаратом ФЕЙБА необхідно продовжувати протягом 2-3 тижнів з метою мінімізації кровотечі, полегшення загоєння рани та запобігання інфікуванню після великого ортопедичного оперативного втручання (див. таблицю). Не слід знімати шви до адекватного загоєння рани (близько 12-14 днів після заміни колінного суглоба). Пацієнтам з численними проблемами з боку суглобів може знадобитися більш тривале лікування, яке охоплюватиме період довгого одужання та реабілітації. Критерії припинення терапії препаратом ФЕЙБА наведені на рисунку.

Фізична реабілітація після операції з заміни суглоба є дуже важливою для оптимізації результату втручання. Додаткове навантаження, вправи та рухову активність слід розпочинати тоді, коли був досягнутий адекватний гемостаз та хірург визнав втручання успішним з точки зору уникнення повторної кровотечі.

Фізична реабілітація може знадобитися протягом декількох тижнів після операції – залежно від відповіді пацієнта та його функціональних цілей. Якщо пацієнту виконуються численні втручання, це може потребувати більшого часу. У цей час слід розглянути профілактичне введення препарату ФЕЙБА з метою мінімізації ризику кровотечі.

Висновки

Наведені рекомендації щодо застосування препарату ФЕЙБА при проведенні планових оперативних втручань у пацієнтів з гемофілією А ґрунтуються на результатах розгляду опублікованих даних у поєднанні з колективним досвідом групи експертів – лікарів-гематологів, хірургів і фахівців з фізичної реабілітації. Ключем до успіху застосування препарату ФЕЙБА як «гемостатичного прикриття» при оперативному втручанні є використання фази попереднього планування для підготовки пацієнта до самої операції та реабілітації. Слід серйозно розглянути роль тесту ТУ *in vitro* для оптимізації дози препарату ФЕЙБА та мінімізації кровотечі. Гемостатичний контроль за допомогою препарату ФЕЙБА має тривати протягом адекватного часу після операції, щоб підтримати процес загоєння рани та охопити довгий період фізичної реабілітації, необхідний деяким пацієнтам.

Rangarajan R. et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA® in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. Haemophilia. 2013; 19: 294-303.

Повний список літератури, що включає 44 джерела, знаходиться в редакції.

Переклала з англ. у скороченні Інга Боброва

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Святеній Валентинович Авер'янов, кандидат медичних наук, експерт Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації за напрямом «Гематологія, трансфузіологія», завідувач відділення хірургічної гематології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

– Гемофілія А – рідкісне спадкове захворювання, зумовлене дефіцитом або молекулярними аномаліями FVIII, яке фенотипічно проявляється схильністю до кровотеч різної локалізації. У пацієнтів із тяжкою та середньотяжкою формою гемофілії типовими проявами захворювання є крововиливи у великі синовіальні суглоби та внутрішньом'язові кровотечі, що з часом призводять до формування гемофілічної артропатії та незворотної інвалідизації. У більшості таких випадків корекція порушень з боку опорно-рухового апарату потребує застосування реконструктивно-відновних хірургічних методів, що можливо лише за умов адекватної трансфузійної замісної терапії. Однак приблизно у 30% хворих із тяжкою формою гемофілії А може розвиватися одне з найбільш загрозливих ускладнень замісної терапії – поява специфічних алоантител, які нейтралізують циркулюючий в крові антигемофільний глобулін і призводять до неефективності зупинення кровотеч препаратами концентратів FVIII. Як результат – відбувається подвоєння частоти госпіталізацій, у 10 разів підвищується вартість лікування, в 3,5 разу збільшується летальність, виникають колосальні ризики фатальних кровотеч при проведенні хірургічних втручань.

В останні роки ця проблема успішно вирішується шляхом застосування препаратів з обхідним механізмом дії. На сьогодні одним з таких препаратів є концентрат активованого протромбінового комплексу ФЕЙБА, що містить К-вітамінзалежні фактори коагуляції: протромбін, фактори IX, X, протеїн С (переважно в неактивованій формі) та активований фактор VII. Завдяки активації плазмового гемостазу як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхом препарат індукує генерацію тромбіну на фосфоліпідних мембранах тромбоцитів і дозволяє ефективно досягати гемостатичного ефекту в ділянці хірургічного втручання.

Оглядова стаття присвячена дуже актуальній проблемі практичної гематології – забезпеченню ефективного гемостазу та кровозбереження під час хірургічних втручань у хворих на гемофілію А з дуже тяжким ускладненням – наявністю антител, які нейтралізують гемостатичний ефект препаратів класичної замісної терапії. Проведено ретельний аналіз даних щодо ефективності препарату ФЕЙБА при хірургічних втручаннях різного ступеня складності у хворих на інгібіторну форму гемофілії А, які було опубліковано в фахових міжнародних наукових журналах і представлено на міжнародних гематологічних конгресах за 18 років. Важливим результатом цієї плідної наукової роботи є розроблення групового консенсусу та чіткого алгоритму дій щодо планування стратегії трансфузійної терапії, передопераційного, інтраопераційного та післяопераційного ведення хворих з інгібіторною формою гемофілії А. Цінність наведених висновків і рекомендацій є особливо значущою, враховуючи, що автори роботи є провідними міжнародними фахівцями з питань лікування хворих на гемофілію.

Таким чином, наведені в статті рекомендації щодо застосування препарату ФЕЙБА під час планових оперативних втручань у пацієнтів з гемофілією А є достатньо обґрунтованими, охоплюють значну доказову базу, відповідають сучасним вимогам щодо лікування та ведення хворих на гемофілію і можуть з успіхом використовуватися при проведенні у них інвазивних втручань.

Таблиця. Режим дозування препарату ФЕЙБА при великих і малих хірургічних втручаннях

Втручання	Перед операцією	1-7-й день	8-21-й день	4-6-й тижні (реабілітація та фізична терапія) [‡]
Велике	75-100 Од/кг ⁻¹ маси тіла	75-100 Од/кг ⁻¹ з інтервалами 8 год*	75-100 Од/кг ⁻¹ з інтервалами 12 год [†]	75-80 Од/кг ⁻¹ 1 раз на добу протягом 1-го тижня, потім – через день протягом 5-го та 6-го тижнів
Мале	50-100 Од/кг ⁻¹	50-100 Од/кг ⁻¹ з інтервалами 12-24 год	–	–

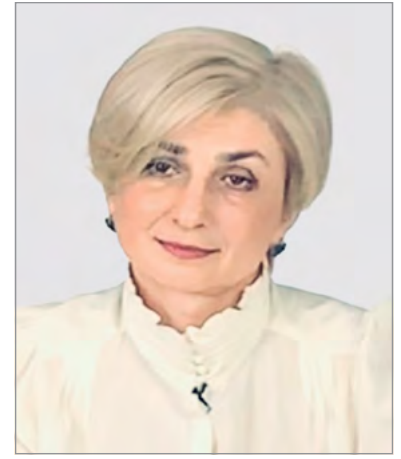
*Дозування та частота введення мають відповідати чинній локальній реєстрації препарату. Виконання тесту ТУ може бути корисним для визначення цільової дози та моніторингу відповіді на лікування.

[†]До 21-го дня за необхідності.

[‡]Фаза реабілітації та профілактика препаратом ФЕЙБА можуть тривати понад 6 тижнів у пацієнтів, яким виконуються численні втручання та які мають ризик кровотечі.

О.В. Стасишин, д. мед. н., старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної терапії НАМН України», м. Львів

Вроджені коагулопатії: сучасні погляди на діагностику та лікування



О.В. Стасишин

Сьогодні до вроджених коагулопатій належать такі захворювання: гемофілія А та В, хвороба Віллебранда й рідкісні дефіцити факторів згортання крові (I, II, V, VII, X, XI, XII та XIII). Серед них найпоширенішим захворюванням є гемофілія А (рис.). Термін «гемофілія» вперше застосував Friedrich Hopff у 1828 р. [1]. Сучасне тлумачення терміна «гемофілія» включає два основних захворювання: гемофілія А, коли виявляють дефіцит фактора згортання крові людини VIII (FVIII), та гемофілія В при дефіциті фактора IX (FIX). Гемофілія А – найтяжча форма гемофілії, яка становить за різними даними 80-85% від загальної кількості усіх випадків гемофілії, гемофілія В – 15-20% усіх випадків. Поширеність гемофілії А серед новонароджених оцінюють на рівні 24,6 на 100 000 хлопчиків (9,5 випадку тяжкої гемофілії А), гемофілії В – 5,0 на 100 000 хлопчиків (1,5 випадку тяжкої гемофілії В).

Гемофілія зазвичай успадковується через Х-хромосому з мутацією гена F8 або F9. Проте гени F8 та F9 схильні до нових мутацій, тому близько 30% усіх випадків є результатом спонтанних генетичних варіацій. За даними проспективних досліджень, понад 50% людей з уперше діагностованою гемофілією тяжкої форми не мають цього захворювання в сімейному анамнезі [2].

Залежно від мутації, яка визначає рівень і активність FVIII, хворих на гемофілію можна розподілити на три категорії з великим впливом на ризик виникнення антитіл до FVIII [3]:

1) пацієнти з CRM (антиген)-негативним статусом (близько 50%), у яких втрачений антиген FVIII, що його можна виявити імунологічними методами, наприклад, у разі дефекту мРНК і нонсенс-опосередкованого розладу синтезу FVIII;

2) пацієнти з CRM (антиген)-позитивним статусом (близько 5%) зі значним рівнем білка FVIII, але імовірно порушеною його функцією, викликану місенс або іншими дрібними мутаціями;

3) проміжна група пацієнтів (близько 45%) зі зниженим вмістом CRM (антигену), можливо, внаслідок не ефективною секреції або прискореного розщеплення FVIII.

Важливо, що низький рівень FVIII може залежати не тільки від мутації F8 або його промотору, а й від дефектних білків, які беруть участь у його секреції. Інший фенотип гемофілії був виявлений у пацієнтів з мутацією гена vWF, що впливає на його зв'язування з FVIII, тим самим знижуючи напіврозпад останнього від нормальних 12 до 1 год. Аналіз мутацій при гемофілії А надає корисну інформацію не лише для підтвердження хвороби або визначення статусу носіїв і пренатальної діагностики, а й для прогнозування фенотипу та ризику розвитку антитіл проти екзогенного фактора VIII, а також для вибору оптимального терапевтичного режиму [4].

Гемофілію, як правило, мають лише особи чоловічої статі, які успадковують змінену материнську Х-хромосому. У жінок гемофілія (рівень FVIII або FIX <40 МО/дл) зустрічається рідко; в таких випадках зміненими є обидві Х-хромосоми; жінка з однією зміненою хромосомою вважається носієм гемофілії.

Характерним фенотиповим проявом гемофілії є схильність до кровотеч, тяжкість яких загалом корелює зі ступенем дефіциту факторів коагуляції. Особи з гемофілією легкого ступеня не обов'язково мають проблеми у вигляді аномальних або тривалих кровотеч, доки не перенесуть серйозну травму або хірургічне втручання. Найчастіше відбуваються внутрішньо-суглобові та внутрішньом'язові крововиливи, а також крововиливи у внутрішні органи. У новонароджених і дітей молодших 2 років з тяжкою формою гемофілії поширеними типами кровотеч є крововиливи в м'язі тканини (внутрішньом'язові), кровотечі, пов'язані з медичними процедурами (наприклад венепункція, встановлення центрального катетера, обрізання крайньої плоти, п'ятковий тест), крововиливи у шкіру та слизові оболонки (наприклад, ротової та носової порожнини), екстракраніальні крововиливи. Деякі типи кровотеч можуть бути небезпечними для життя і потребують негайної медичної допомоги та лікування.

Діагностика гемофілії ґрунтується на таких принципах [5]:

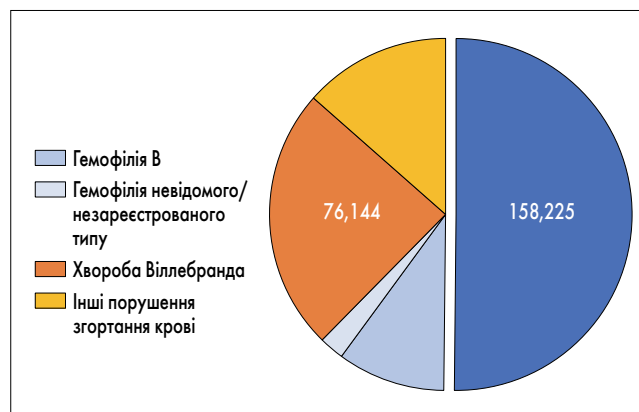


Рис. Частота діагностованих коагулопатій у світі (кількість пацієнтів, тис.; Report on the Annual Global Survey, 2018, WFH)

- розуміння клінічних особливостей гемофілії та відповідності клінічного діагнозу;
- використання скринінгових тестів, таких як протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) або аналіз функцій тромбоцитів, для виявлення потенційних причин кровотечі (маючи на увазі, що нормальні результати скринінгових тестів не виключають можливості клінічно значущого порушення гемостазу);
- підтвердження діагнозу визначенням рівня факторів коагуляції крові та іншими необхідними специфічними дослідженнями.

Комплексне лікування при гемофілії включає багатопрофільні медичні послуги, необхідні для діагностики, лікування захворювання та його ускладнень. Такі послуги зазвичай надаються центрами лікування гемофілії або центрами комплексної медичної допомоги при гемофілії. Комплексне лікування дозволяє досягнути фізичного і соціально-психологічного здоров'я та високої якості життя хворих на гемофілію, а також знижує ризик ускладнень і смерті. Воно має охоплювати усіх членів родини, у тому числі діагностику та клінічне ведення носіїв. Пріоритетними завданнями лікування та догляду при гемофілії є профілактика крововиливів та ураження суглобів; швидке зупинення кровотечі, фізична терапія та реабілітація після гемартрозів; усунення болю; лікування ускладнень з боку опорно-рухового апарату; профілактика та лікування інгібіторної форми; лікування супутніх захворювань; догляд за зубами; оцінювання якості життя та соціально-психологічна допомога; генетичне консультування та діагностика; постійне навчання та підтримка пацієнтів і членів їх родин, які здійснюють догляд [6].

Для лікування гемофілії доступні різні типи гемостатичних засобів і препаратів для коагуляції. Широкий асортимент класів і типів продуктів, що використовуються у всьому світі, відображає еволюцію засобів для лікування гемофілії та відмінності у місцевих ресурсах і можливостях системи охорони здоров'я. Концентрати факторів згортання крові (КФК) є найкращим методом лікування хворих на гемофілію, оскільки вони безпечні й ефективні для лікування та профілактики кровотеч. Найвні два основних типи КФК: вірусінактивовані продукти, отримані з плазми крові, та рекомбінантні продукти, виготовлені з застосуванням генної інженерії та рекомбінантних технологій. Нещодавня розробка методів лікування з використанням нефакторних

замісних препаратів, таких як еміцизумаб, забезпечила альтернативний підхід до лікування [7].

КФК FVIII доступні у флаконах, на яких нанесена активність продукту в міжнародних одиницях (у діапазоні від 250 до 3000 МО на флакон). Кожна 1 МО плазматичного або рекомбінантного FVIII на 1 кг маси тіла підвищує рівень FVIII у плазмі крові приблизно на 2 МО/дл. Стандартний період напіввиведення (СПН) FVIII становить приблизно 12 год у дорослих; період напіввиведення у дітей молодшого віку є коротшим і збільшується з віком. Для розрахунку дози слід помножити масу тіла пацієнта в кілограмах на бажаний рівень FVIII (МО/дл), а потім помножити на 0,5.

КФК FIX доступні з активністю від 250 до 4000 МО. Кожна 1 МО плазматичного або рекомбінантного FIX на 1 кг маси тіла підвищує рівень FIX у плазмі крові приблизно на 1 МО/дл. СПН FIX становить приблизно 18-24 год. Немодифіковані рекомбінантні КФК FIX характеризуються нижчим відновленням фактора в плазмі, ніж плазматичні КФК FIX, тому кожна одиниця FIX, введена на 1 кг маси тіла, підвищує активність FIX приблизно на 0,8 МО/дл у дорослих та на 0,7 МО/дл у дітей віком до 15 років [8].

Висока частота інфузій з використанням КФК із СПН збільшує тягар лікування та нерідко призводить до поганого дотримання режимів профілактики пацієнтами. Тому були розроблені продукти з подовженим періодом напіввиведення (ППН) для зменшення кількості ін'єкцій і підвищення рівня просідання FVIII (IX) для кращого запобігання кровотечам. Для збільшення періоду напіввиведення препаратів для лікування гемофілії успішними виявилися технології злиття молекул і пегілювання. Для продуктів FVIII з ППН подовження періоду напіввиведення було обмеженим і не перевищувало відповідне значення для препаратів FVIII із СПН у 1,4-1,6 разу (приблизно 19 год). Продукти FIX з ППН мають багато довший період напіввиведення, що у 3-5 разів перевищує період напіввиведення таких FIX із СПН. Пролонгований період напіввиведення для більшості випадків означає можливість введення препаратів 2 рази на тиждень або через кожні 3 дні і 1 раз через кожні 7-14 днів для FIX [9].

Усі плазматичні та рекомбінантні продукти FVIII та FIX зі СПН і ППН, які нині представлені на ринку, наведені в онлайн-реєстрі концентратів факторів згортання крові Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ) [10].

Крім КФК, у значній частині випадків доцільним може бути застосування інших лікарських препаратів. До них належать десмопресин, транексамова кислота, епсилон-амінокапронова кислота [10]. Сьогодні вже створені або розробляються інноваційні терапевтичні засоби з альтернативними способами введення (наприклад, підшкірним) з метою подолати обмеження замісної терапії факторами згортання крові (такі як внутрішньовенне введення, короткий період напіввиведення, ризик утворення інгібіторів).

На сьогодні єдиним ліцензованим препаратом є еміцизумаб. Це гібридне біспецифічне антитіло до ферменту FIX та зимогену FX, що імітує кофакторну функцію FVIII у пацієнтів з гемофілією А, з інгібіторами або без них. Еміцизумаб зв'язується з FIX, FIXa, FX та FXa, однак саме його афінність до FIXa та FX сприяє

Продовження на стор. 42.

Вроджені коагулопатії:
сучасні погляди на діагностику та лікування

Продовження. Початок на стор. 41.

активації FX, що каталізує FIXa й утворення тенази. Ключовими перевагами еміцизумабу є його підшкірне введення, тривалий період напіввиведення, висока ефективність у профілактиці кровотеч та зменшення частоти кровотеч у пацієнтів з інгібіторами FVIII або без них. Еміцизумаб не призначений для лікування епізодів гострих кровотеч. Потрібна обережність при лікуванні епізодів проривних кровотеч під час прийому еміцизумабу, оскільки є небезпека розвитку тромбоемболії або тромботичної мікроангіопатії при одночасному застосуванні антиінгібіторного комплексу [11].

Профілактика при гемофілії

Профілактика при гемофілії полягає у регулярному введенні препаратів, спрямованих на підтримку гемостазу, щоб запобігти кровотечам, особливо крововиливам у суглоби, які призводять до артропатії й інвалідності. Профілактика має дати можливість особам з гемофілією вести здоровий та активний спосіб життя, брати участь у більшості фізичних і соціальних видів діяльності на рівні з людьми без гемофілії. Профілактика КФК називається регулярною замісною терапією. Такий режим відрізняється від епізодичної замісної терапії (також відомої як лікування на вимогу), яка визначається як введення КФК лише під час кровотечі. Епізодична терапія, незалежно від дози препарату, хоча і необхідна для зменшення болю й інвалідизуючого впливу окремих крововиливів, істотно не змінює профіль кровотеч, а отже — не змінює природний анамнез гемофілії, що призводить до ураження опорно-рухового апарату й інших ускладнень, зумовлених кровотечами. Тому замість епізодичного лікування рекомендується профілактика. З появою інноваційних нефакторних препаратів замісної терапії, які здебільшого можна вводити підшкірно, профілактика переосмислюється як регулярне введення гемостатичного засобу для посилення гемостазу й ефективного запобігання кровотечам у людей з гемофілією [13].

Вперше профілактичне лікування запровадили у Швеції в 1950-1960 рр. Мета профілактики полягала у тому, щоб людина з тяжкою формою гемофілії (базовий рівень FVIII(IX) <1 МО/дл) досягла фенотипу кровотеч, властивого для помірної або легкої гемофілії, шляхом постійного підтримання рівня фактора >1 МО/дл. Однак через поступове накопичення нових даних стає дедалі зрозуміліше, що залишкові рівні фактора

1-3 МО/дл є недостатніми для повного уникнення кровотеч у всіх осіб з гемофілією. За таких рівнів періодично відбуваються клінічні та субклінічні кровотечі, що призводить до поступового прогресування захворювання суглобів протягом усього життя [14, 15]. Профілактику характеризують залежно від часу початку та інтенсивності. Ці визначення стосуються і гемофілії А, і гемофілії В (табл. 1, 2).

Усі режими профілактики забезпечують значні переваги порівняно з епізодичною терапією. Звичайна профілактика, розпочата на початку життя, асоціюється зі зниженням частоти суглобових кровотеч на 90%, показником середньої річної частоти крововиливів у суглоби нижче 3 на рік і сповільненням погіршення стану суглобів та дегенеративних уражень суглобів. Профілактика також забезпечує захист від інших типів крововиливів при гемофілії, у тому числі запобігає або істотно знижує ризик внутрішньочерепних крововиливів [16]. Довгострокові переваги включають зниження хронічного болю з боку опорно-рухового апарату, функціональних обмежень та інвалідності, зменшення потреби в ортопедичній хірургії, госпіталізаціях, невідкладній допомозі та зменшення перебування у стаціонарі. Через ці переваги Всесвітня організація охорони здоров'я, ВФГ, а також профільні національні й міжнародні організації схвалюють ранню профілактику як стандарт догляду за дітьми з тяжким фенотипом гемофілії протягом усього життя. Крім того, дорослі з тяжким фенотипом гемофілії також повинні розпочати профілактику, якщо вона їм не призначена [2].

Протягом більш ніж двох десятиліть профілактика була стандартом медичної допомоги в більшості країн з розвинутою економікою, але вона рідко проводилася у країнах з обмеженими ресурсами, оскільки вважалася недоступною в стандартних дозах. На початку 2000-х років у низці обсерваційних досліджень було показано переваги низькодозової профілактики КФК (а саме — зменшення епізодів кровотеч і краще збереження здоров'я суглобів) порівняно з епізодичною замісною терапією факторами, яких можна досягти без різкого збільшення фінансових витрат. Тому було визнано, що профілактика КФК у низьких дозах також має бути переважним способом лікування пацієнтів навіть у країнах з обмеженими ресурсами [17].

Інгібітори факторів згортання крові

Інгібіторами при гемофілії називають антитіла IgG до екзогенного FVIII або FIX, які нейтралізують функцію введених КФК. Утворення нового інгібітору слід запідозрити у будь-якого пацієнта з гемофілією, у якого відсутня клінічна відповідь на замісну терапію КФК, особливо у хворих, котрі раніше таку відповідь мали. Контроль над кровотечами є значно більшою проблемою у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, ніж у пацієнтів без інгібіторів. Інгібітори до FVIII або FIX пов'язані з підвищеною тяжкістю захворювання, включаючи підвищений ризик ускладнень з боку опорно-рухового апарату, болю, фізичних обмежень і проблем із лікуванням, що можуть впливати на фізичне функціонування пацієнта, здатність до фізичних навантажень і якість життя. Наявні істотні відмінності між гемофілією А та гемофілією В щодо частоти виникнення інгібіторів, лікування та відповіді на індукцію імунної толерантності, а також ефективності альтернативних гемостатичних засобів.

Інгібітори визначають за допомогою аналізу Бетезда або Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда. Позитивний результат аналізу на інгібітори — це наявність титру >0,6 одиниць Бетезда (ОБ) для FVIII та ≥0,3 ОБ для FIX [1, 4]. Слабкореагуючий інгібітор — це інгібітор з титром <5,0 ОБ, а сильнореагуючий інгібітор — інгібітор з титром ≥5,0 ОБ [5]. Слабкореагуючі інгібітори, як правило, є тимчасовими (транзиторними). Транзиторний інгібітор визначається як позитивний інгібітор, що знижується від зазначеного порогового рівня протягом 6 міс після початкового встановлення без будь-яких змін у схемі лікування та незважаючи на продовження антигенного навантаження КФК. Сильнореагуючі інгібітори зазвичай є стійкими (персистуючими). Їх титр може знижуватися або переставати визначатися після тривалого періоду за відсутності впливу КФК. Однак він збільшується через 3-5 дб після повторного навантаження КФК (анамнестична відповідь).

Інгібітори частіше виявляють при тяжкій формі захворювання, ніж при помірній або легкій, і частіше у пацієнтів з гемофілією А, ніж з гемофілією В. Інші фактори ризику утворення інгібіторів при гемофілії включають наявність інгібіторів у сімейному анамнезі, належність до чорношкірої африканської або латиноамериканської групи, генетичні варіанти, такі як тип мутації гемофілії та поліморфні імунорегуляторні гени, та інтенсивна експозиція КФК (наприклад, інтенсивна замісна терапія КФК при тяжкій кровотечі у ранньому віці, кровотечі в центральну нервову систему, при хірургічному втручанні або травмі). На ризик формування інгібіторів у пацієнтів з гемофілією А може впливати тип препарату (тобто плазмові КФК FVIII з фактором Віллебранда чи без нього або рекомбінантні КФК FVIII). Однак це питання є недостатньо дослідженим і залишається суперечливим [18-23].

Потенційні фактори ризику виникнення інгібіторів:

- раса;
- сімейний анамнез;
- генотип, імунорегуляторні гени;
- тяжкість гемофілії;
- інтенсивність замісної терапії КФК;
- тип КФК.

Нейтралізуючі антитіла формуються з кумулятивною частотою приблизно 30% у раніше не лікованих пацієнтів з гемофілією А. З них 79% виникають протягом перших 20 експозицій, а решта 21% — протягом перших 75 експозицій [24]. Експозиція визначається як будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться препарат, що містить FVIII або FIX. Частота інгібіторної форми у пацієнтів з гемофілією А легкої та середньої тяжкості становить 5-10%, що нижче, ніж у пацієнтів з тяжкою гемофілією. У цьому випадку інгібітори зазвичай виникають у старшому віці та часто після інтенсивної експозиції FVIII, наприклад, при хірургічному втручанні або сильних кровотечах [25]. У більшості випадків ці інгібітори є слабкореагуючими. Інгібітори з сильною реакцією у таких пацієнтів виявляють рідше. Формування інгібіторів у пацієнтів з гемофілією В відбувається з кумулятивною частотою до 5% [26]. Розвиток інгібітору до FIX вважається найсерйознішим ускладненням у пацієнтів з гемофілією В, не тільки через втрату відповіді на замісну терапію FIX, а через й пов'язаний з цим ризик розвитку анафілаксії та нефротичного синдрому. Діти та дорослі зі стійкими інгібіторами до FVIII (IX) зазвичай мають вищу частоту госпіталізацій, більші витрати на лікування та вищу смертність, ніж пацієнти без інгібіторів.

Лікування інгібіторної форми включає контроль і запобігання кровотечам та застосування методів усунення інгібіторів [27]. Індукція імунної толерантності (ІТ) шляхом регулярних і тривалих призначень концентрату FVIII — єдина на сьогодні стратегія з доведеною ефективністю щодо усунення стійких інгібіторів у високому титрі. Високою успішністю (60-80%) характеризуються різні схеми лікування. Незважаючи на більш ніж 40 років клінічного досвіду, оптимальний режим ІТ, а також предиктори його ефективності ще обговорюються, тому що відсутні результати великих і методологічно строго витриманих досліджень [28]. Розроблено сучасні критерії для відбору кандидатів і вибір режимів ІТ. Згідно з рекомендаціями ВФГ і Британської організації лікарів центрів гемофілії (UKHCDO), сьогодні ІТ вже не вважається золотим стандартом з усунення інгібіторів,

Таблиця 1. Типи звичайної профілактики гемофілії А і В шляхом введення КФК залежно від моменту її початку	
Тип	Характеристика
Первинна	Регулярна безперервна профілактика, яку розпочинають за відсутності задокументованих ушкоджень суглобів, що визначаються при фізикальному огляді та/або візуалізаційних дослідженнях, і проводять до виникнення другого клінічно очевидного крововиливу в суглоб та до досягнення трирічного віку
Вторинна	Регулярна безперервна профілактика, яку розпочинають після 2 і більше крововиливів у суглоби, але до розвитку ушкоджень суглобів; це зазвичай відбувається у віці 3 роки і більше
Третинна	Регулярна безперервна профілактика, яку розпочинають після розвитку документально підтвердженого ушкодження суглобів. Третинною профілактикою, як правило, називають профілактику, яку розпочинають у зрілому віці

Таблиця 2. Типи звичайної профілактики шляхом введення КФК із СПН залежно від її інтенсивності		
Інтенсивність профілактики	Гемофілія А	Гемофілія В
Профілактика високими дозами [4]	FVIII 25-40 МО/кг через кожні 2 дні (>4000 МО/кг на рік)	FIX 40-60 МО/кг 2 рази на тиждень (>4000 МО/кг на рік)
Профілактика середніми дозами	FVIII 15-25 МО/кг 3 дні на тиждень (1500-4000 МО/кг на рік)	FIX 20-40 МО/кг 2 рази на тиждень (2000-4000 МО/кг на рік)
Профілактика низькими дозами (зі збільшенням інтенсивності дози за потреби) ^а	FVIII 10-15 МО/кг 2-3 дні на тиждень (1000-1500 МО/кг на рік)	FIX 10-15 МО/кг 2 дні на тиждень (1000-1500 МО/кг на рік)
^а Слід сприймати лише як початкову точку замісної терапії, яку слід адаптувати, наскільки це можливо, для запобігання кровотечі.		

її слід розглядати як довгострокову інвестицію, в якій високі початкові витрати на лікування окупаються порівняно з вартістю пожиттєвого лікування кровотеч при наявності стійких інгібіторів. Можливо, завдяки профілактиці еміцизумабом, ІТ можна відтермінувати або уникнути, враховуючи дуже низьку частоту кровотеч у разі застосування цього препарату. Але дискусії щодо цього тривають, а даних недостатньо [29]. Пацієнти з інгібітором FVIII, виявленим більш ніж один раз, який перешкоджає проведенню профілактики або лікування кровотеч при стандартних дозах FVIII, мають пройти ІТ для усунення інгібітору та відновлення нормальної клінічної чутливості до FVIII. Оскільки поширеність інгібіторів при гемофілії В низька, досвід використання ІТ обмежений. Принципи такого лікування подібні до принципів лікування гемофілії А, але рівень успіху є нижчим, особливо у пацієнтів з алергічною реакцією на FIX. В останньому випадку може знадобитися десенсибілізація FIX перед спробою ІТ, однак дані про ефективність і безпеку такого підходу є недостатніми.

Лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією й інгібіторами необхідно проводити за консультування з центром лікування гемофілії та персоналом, який має відповідний досвід. Препарат для лікування слід обирати з урахуванням титру інгібіторів, клінічної реакції на препарат, місця та характеру кровотечі й наявності препарату в країні [2].

Для слабкореагуючих інгібіторів замісна терапія КФК FVIII при гострих кровотечах є оптимальною, якщо досягаються вимірювані рівні фактора. Необхідний ретельний моніторинг клінічної ефективності, оскільки для досягнення гемостазу можуть знадобитися вищі дози. При сильнореагуючих інгібіторах для лікування кровотеч слід застосовувати обхідні (шунтові) засоби (рекомбінантний активований фактор VIIa – rFVIIa – або концентрат активованого протромбінового комплексу – КАПК, – або свинячий FVIII) [30]. Для пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, титри яких знизилися до не вимірюваних або низьких, стандартну замісну терапію КФК FVIII можна призначати в екстрених ситуаціях до 3-5 днів (за більш частого введення завдяки коротшому періоду напіввиведення)

до виникнення анамнестичної відповіді. За її настання подальше лікування КФК FVIII, як правило, вже не ефективне, потрібна терапія обхідними (шунтовими) засобами. Це підкреслює необхідність ретельного моніторингу рівня FVIII (табл. 3).

Таблиця 3. Зупинення гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А й інгібіторами		
Гемофілія А	Слабкореагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Лікарський препарат	FVIII ^a	rFVIIa, або КАПК ^b , або FVIII ^c
Моніторинг	Активність FVIII Аналіз (FVIII: C)	Тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну ^d

^aНеобхідна підвищена доза, частіше введення, якщо період напіввиведення скорочений.
^bУ пацієнтів, які отримують профілактику еміцизумабом, слід уникати введення КАПК або застосовувати його з обережністю у менших дозах через ризик розвитку тромботичної мікроангіопатії. Обережність також необхідна при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які приймають еміцизумаб та мають фактори ризику тромбозу через ризик розвитку інфаркту міокарда або емболії легеневої артерії.
^cУ пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, у яких титр інгібіторів на даний момент є низьким, можна розглядати використання FVIII із ретельним моніторингом анамнестичної відповіді.
^dАналіз на утворення тромбіну не є сучасним тестом для моніторингу і недоступний у більшості лабораторій, але його все частіше використовують для оцінки відповіді на лікування.

Фактор-замісна терапія – еміцизумаб – все частіше застосовується для запобігання крововиливам у пацієнтів з інгібіторами до FVIII [31]. Введення цього засобу дає змогу ефективно *запобігати* кровотечам (забезпечує профілактику) у пацієнтів з гемофілією А й інгібітором, але не призначений для *лікування* кровотеч.

Таким чином, у разі проривних кровотеч необхідне лікування КФК FVIII (при слабкореагуючих інгібіторах), як описано вище, або гемостатичними обхідними засобами (при сильнореагуючих інгібіторах), як описано нижче. Поширені обхідні засоби – rFVIIa та КАПК, які продемонстрували свою ефективність і для профілактики, і для купірування кровотеч [32, 33].

Для пацієнтів з гемофілією В та слабкореагуючими інгібіторами може застосовуватися специфічна замісна терапія КФК FIX, якщо мають місце адекватна нейтралізація інгібітору і надійний контроль кровотечі.

Оскільки алергічні реакції та анафілаксія можуть виникати майже у 50% пацієнтів з гемофілією В, у яких є інгібітори, необхідний ретельний контроль такої терапії (табл. 4).

Таблиця 4. Зупинення гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами		
Гемофілія В	Слабкореагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Засіб	FIX [20] ^a	rFVIIa, або КАПК [27] ^b , або свинячий FVIII
Моніторинг	Активність FIX Аналіз (FIX: C)	Тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну [46] ^c

^aНеобхідна підвищена доза, частіше введення, якщо період напіввиведення скорочений.
^bУ пацієнтів з інгібіторами до FIX існує високий ризик розвитку алергічної реакції та нефротичного синдрому при використанні продуктів, що містять FIX, наприклад, КАПК, слід попереджати пацієнта про них. Однак у пацієнтів з алергічною реакцією або нефротичним синдромом на продукти, що містять FIX, слід уникати введення КАПК, оскільки він містить FIX.
^cТест на утворення тромбіну не є сучасним тестом для моніторингу і недоступний у більшості лабораторій, але його все частіше використовують для оцінки відповіді на лікування.

Для пацієнтів з гемофілією В та сильнореагуючими інгібіторами або зі слабкореагуючими інгібіторами, але у яких розвиваються алергічні реакції чи анафілаксія, для контролю кровотечі можна використовувати обхідний засіб rFVIIa. Оскільки КАПК містить FIX, це може спровокувати або посилити алергічну чи анафілактичну відповідь. З цієї причини слід уникати введення КАПК у пацієнтів з гемофілією В. Однак за відсутності такої реакції КАПК забезпечує зіставну з іншими засобами ефективність при контролі гострої кровотечі [33].

На стадії клінічних досліджень перебувають декілька нових нефакторних препаратів для профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та В й інгібіторами, зокрема фітусиран (siRNA-AT3) та анти-TFPI, концентрат rFVIIa із ППН [5, 30, 34]. Ці препарати характеризуються менш інвазивним та/або частим введенням та, якщо підтвердяться їх безпека й ефективність, можуть бути дозволені для клінічного використання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Закінчення в наступному номері.

37

Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета
«Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові.

.....

Спеціальність, місце роботи

.....

Індекс

місто

село

район

вулиця

корпус

Телефон: дом.

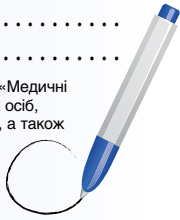
роб.

моб.

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис



Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....



Клінічні настанови ESMO щодо діагностики, лікування та спостереження пухлин із невідомим первинним вогнищем

Пухлини з невідомим первинним вогнищем (ПНПВ) – гетерогенна група метастатичних пухлин, при яких стандартна діагностика не дає змоги ідентифікувати місце походження первинної пухлини. ПНПВ становлять 3-5% усіх злоякісних новоутворень. Унікальна біологія цих пухлин залишається майже не відомою [1]. Тим не менше, сучасні дані свідчать про те, що метастатична дисемінація може відбуватися за відсутності росту первинної пухлини внаслідок метастатичної агресивності, властивої раковим клітинам. Явище хромосомної нестабільності нещодавно було запропоновано як пояснення частини незвичайних клінічних проявів, хіміорезистентності та поганих результатів лікування пацієнтів із ПНПВ [2].

Діагностика, патологія та молекулярна біологія

Діагностика ПНПВ потребує для оцінки високоякісного зразка тканини пухлини. Ці пухлини за морфологічною формою класифікуються на:

- добре і помірно диференційовані аденокарциноми;
- плоскоклітинний рак;

- карциноми з нейроендокринною диференціацією;
 - погано диференційовані карциноми (включаючи погано диференційовані аденокарциноми);
 - недиференційовані новоутворення.
- Імуногістохімічне дослідження слід застосовувати [3, 4], щоб визначити тканину походження та виключити чутливі

до хіміотерапії та потенційно виліковні пухлини, тобто лімфоми та пухлини із зародкових клітин (табл. 1; III; А). Якщо встановлюється діагноз карцинома або аденокарцинома, рекомендується проводити імуногістохімічне дослідження для визначення рівня простатичного специфічного антигену (PSA) у пацієнтів чоловічої статі й рецепторів естрогену та прогестерону у жінок

із метастазами у пахвових лімфатичних вузлах, щоб виключити чутливі до гормонів пухлини, які піддаються специфічній терапії. Дослідження експресії кератинів CK7 і CK20 надають інформацію щодо первинного місця походження пухлин, хромограніну А та синаптофізину – необхідні для підтвердження нейроендокринного походження пухлин (рис. 1). Окремими прикладами специфічних досліджень є визначення експресії CK7+, WT-1+, PAX8+, CK20- (рак яєчника) та RCC+, PAX8+ (рак нирки).

Персоналізована медицина

Для пацієнтів із ПНПВ доступні декілька досліджень профілювання

Таблиця 1. Імуногістохімічні дослідження у хворих із ПНПВ											
	Цитокератини	PSA	ER, PgR	CDX2+, CK20+, CK7–	TTF1, напсин А, CK7+	Тироглобулін, кальцитонін	NSE, хромогранін, синаптофізін	AFP, OCT4, hCG, PLAP	LCA	S100, HMB45	Віментин, десмін
Недиференційована карцинома	+	–	±	–	–	–	–	–	–	–	±
Рак передміхурової залози	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Рак грудної залози	+	–	±	–	–	–	–	–	–	–	±
Колоректальний рак	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Аденокарцинома легень	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Рак щитоподібної залози	+	–	–	–	±	+	±	–	–	–	–
Нейроендокринні пухлини	+	–	–	–	±	±	+	–	–	–	–
Пухлини із зародкових клітин	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	±
Лімфома	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–
Меланома	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	±
Саркома	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	+

У таблиці наведено загальну імуногістохімічну палітру результатів, але існують винятки, особливо для S100 та віментину. Пухлини щитоподібної залози та нейроендокринної системи часто CK7- та TTF1-позитивні та напсин А-негативні. ER – рецептор до естрогену; PgR – рецептор до прогестерону; CK – цитокератин; TTF1 – тиреоїдний фактор транскрипції-1; NSE – нейроноспецифічна енолаза; AFP – альфа-фетопроїтин; hCG – хоріонічний гонадотропін; PLAP – плацентарна лужна фосфатаза; LCA – загальний лейкоцитарний антиген.

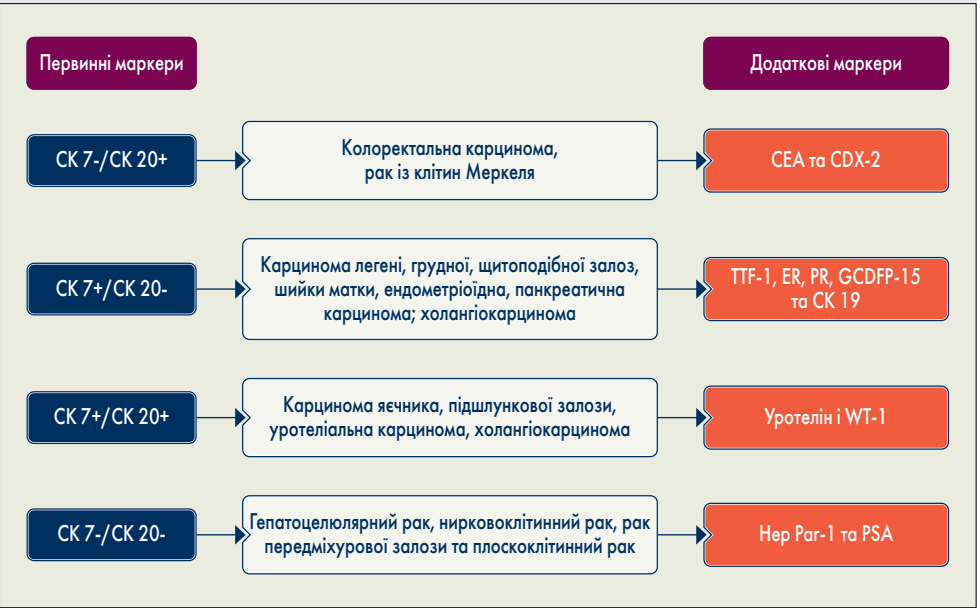


Рис. 1. Базові імуногістохімічні дослідження у хворих із ПНПВ [5]. CEA – карциномембріональний антиген; GCDFFP-15 – рідинний білок-15 грубої кістозної хвороби; WT-1 – ген 1 пухлини Вільмса

Таблиця 2. Рекомендації щодо діагностики у хворих із ПНПВ	
Рекомендоване дослідження	Група пацієнтів
Ретельне збирання анамнезу та фізикальний огляд	Усі пацієнти
Загальний та біохімічний аналіз крові	Усі пацієнти
КТ грудної клітки, живота та малого таза	Усі пацієнти
Мамографія	Жінки
МРТ грудної залози	Жінки з метастазами у пахвових лімфатичних вузлах
Альфа-фетопроїтин і хоріонічний гонадотропін	Пацієнти з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів середньої лінії
PSA	Чоловіки з метастазами аденокарциноми у кістках
ПЕТ/КТ голови та шиї (не обов'язково)	Пацієнтки з плоскоклітинним раком шийки матки
Ендоскопічне дослідження	Хворі з відповідними симптомами чи змінами лабораторних показників
Октреоскан і хромогранін А плазми крові	Пацієнти з нейроендокринними ПНПВ

Таблиця 3. Лікування хворих із ПНПВ зі сприятливим прогнозом		
Підтип ПНПВ	Рекомендоване лікування	Потенційно еквівалентна пухлина
Погано диференційовані нейроендокринні карциноми – ПНПВ	Комбінована хіміотерапія – препарати платини + етопозид	Погано диференційовані нейроендокринні карциноми з відомим первинним вогнищем
Добре диференційована нейроендокринна ПНПВ	Аналоги соматостатину, стрептозоцин + 5-фторурацил, сунітініб, еверолімус	Добре диференційована нейроендокринна пухлина з відомим первинним вогнищем
Перитонеальний аденокарциноматоз серозного папілярного гістологічного типу у жінок	Оптимальна хірургічна циторедукція з подальшою хіміотерапією на основі препаратів платини/таксанів	Рак яєчника
Ізольовані метастази у пахвових лімфатичних вузлах у жінок	Аксиллярна лімфодисекція, мастектомія або опромінення грудної залози та ад'ювантна хіміо-/гормонотерапія	Рак грудної залози (виявляють у 50-70% при проведенні МРТ залози)
Плоскоклітинний рак, що уражає ненадключичні шийні лімфатичні вузли	Шийна лімфодисекція та/або опромінення двобічної осі шиї та голови – шиї. Для запущених стадій – індукційна хіміотерапія комбінацією на основі препаратів платини або хіміопроменеве лікування	Плоскоклітинний рак голови та шиї
ПНПВ з колоректальним імуністехімічним (CK20+ CDX2 + CK7-) або молекулярним профілем	Системне лікування, що застосовується при колоректальному раку	Метастатичний колоректальний рак
Поодинокі метастатичні вогнища ПНПВ	Хірургічне видалення та/або променева терапія ± системна терапія	Поодинокі метастаз
Чоловіки з остеобластичними кістковими метастазами або з підвищеним рівнем PSA	Андрогендеприваційна терапія ± променева терапія	Рак передміхурової залози

експресії генів із заявленою ефективністю ідентифікації первинної пухлини та ймовірної тканини походження у близько 80% випадків [6, 7] (III). Ці аналізи базуються на зворотній полімеразній транскрипційній ланцюговій реакції (RT-PCR) мРНК або міРНК чи технологіях олігонуклеотидного мікропипування [8-10]. При порівнянні профілів експресії мікроРНК у метастазах ПНПВ, біологічно віднесених до первинної тканини походження, із метастазами типових солідних пухлин відомого походження істотних відмінностей не виявлено [11]. Ці тести можуть допомогти у визначенні місця локалізації первинної пухлини у деяких пацієнтів [12]. Однак їх вплив на результат лікування пацієнта залишається сумнівним і не доведеним у рандомізованих дослідженнях [13] (IV; C). Результати великого проспективного нерандомізованого дослідження II фази, яке включало 252 пацієнти, дозволяють припустити, що виживаність можна покращити за допомогою специфічної до місця розташування пухлини терапії, яка визначається аналізом профілю експресії генів пухлиною [7].

Стадіювання й оцінювання ризиків

ПНПВ за визначенням є метастатичним раком, і прогноз для пацієнтів з ПНПВ, як правило, поганий. Однак невелика кількість пацієнтів із ПНПВ може розраховувати на користь від мішеневої терапії. Діагностичні рекомендації для хворих із попереднім діагнозом ПНПВ наведені в таблиці 2.

Ретельне фізикальне обстеження, загальний і біохімічний аналіз крові, комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки, живота та малого таза забезпечують мінімальну базову діагностичну оцінку (IV; B). Ендоскопічне дослідження виконується за показаннями. У пацієнтів чоловічої статі пропонується визначення сироваткового α -фетопротейну, хоріонічного гонадотропіну, хромограніну А та PSA у плазмі крові для виключення потенційно виліковних екстрагонадних пухлин із зародкових клітин,

нейроендокринних пухлин і раку передміхурової залози, що піддається гормональному лікуванню.

Позитронна емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) може сприяти лікуванню пацієнтів з аденопатією шийки матки, викликану ПНПВ, і пацієнтів з поодиноким метастазуванням ПНПВ (IV; B). Для інших ПНПВ значення позитронно-емісійної томографії з використанням фтордезоксиглюкози (FDG-PET) обмежене [14, 15], що робить цю процедуру візуалізації не обов'язковою (III; C).

Для пацієнтів із переважним ураженням лімфатичних вузлів серединної лінії (midline lymph node) слід виключити лімфому або екстрагонадну пухлину із зародкових клітин.

На основі клінічних і патологічних критеріїв визначені окремі підгрупи пацієнтів із ПНПВ зі сприятливим прогнозом, схеми лікування цих хворих наведено у таблиці 3 [2]. При ПНПВ з колоректальним молекулярним профілем за даними імуністехімічного дослідження прогноз також, мабуть, кращий (імовірно, завдяки більш активному системному лікуванню) [16].

Серед пацієнтів із ПНПВ можна виділити дві прогностичні групи:

- пацієнти, у яких хороший рівень працездатності (0-1) і нормальний рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), із середньою тривалістю життя 1 рік;
- пацієнти, у яких наявні один або обидва із зазначених прогностичних факторів (низький рівень працездатності та підвищений рівень ЛДГ у сироватці крові), із середньою загальною виживаністю лише близько 4 міс [17].

Рекомендації щодо практичного ведення пацієнтів з ПНПВ, у тому числі поділ на підгрупи, виключення новоутворень, не пов'язаних із ПНПВ, і використання прогностичних параметрів у клінічній практиці, наведено на рисунку 2.

Лікування

Терапія має бути індивідуально розроблена відповідно до належності пацієнта до клініко-патологічної підгрупи з чітким

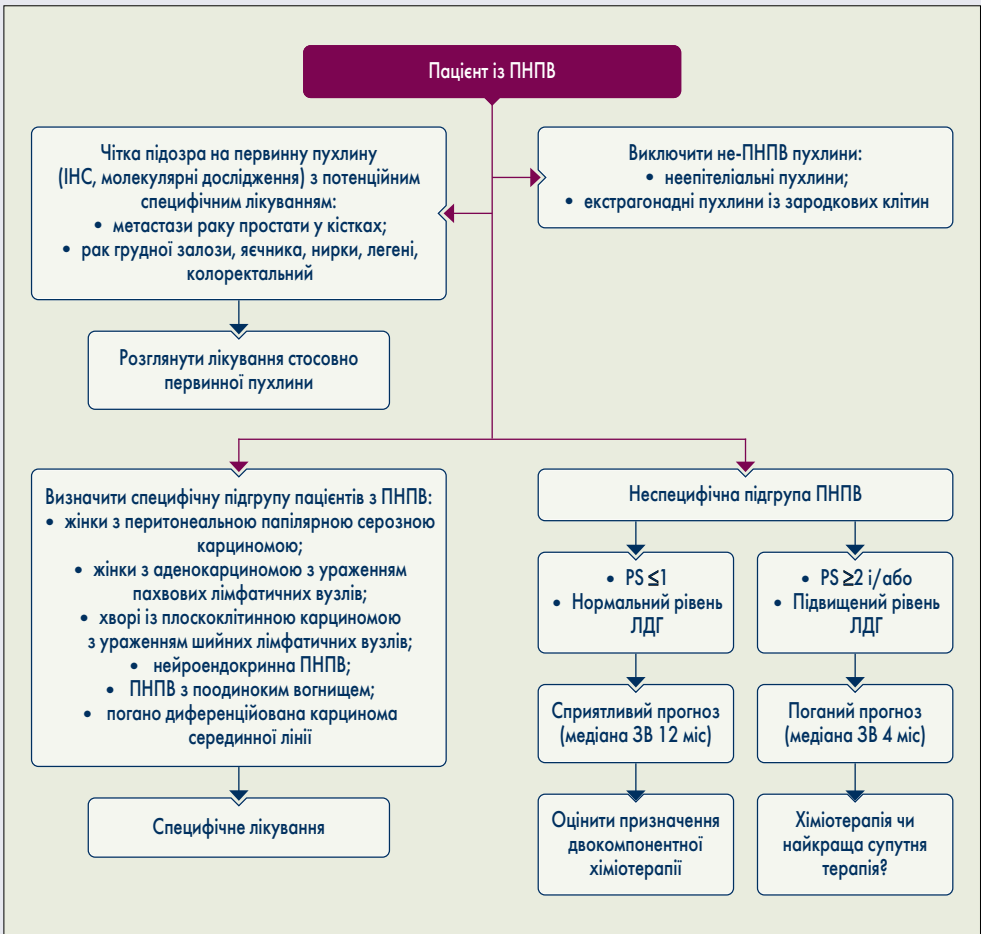


Рис. 2. Клінічне ведення пацієнтів з ПНПВ. ІНС – імуністехімічне дослідження; PS – загальний стан; ЗВ – загальна виживаність

прогнозом (III; B). Наполегливо рекомендується звернення до спеціалізованих центрів. Пацієнтів із ПНПВ підгрупи сприятливого прогнозу (10-15%) слід лікувати подібно до хворих із відповідними відомими первинними пухлинами з метастатичною дисемінацією (IV; B). У 30-60% цих пацієнтів досягається тривалий контроль захворювання, і оптимальне ведення є ключовим для тривалої виживаності (табл. 3). Ретроспективні дослідження підтверджують, що клінічна поведінка, біологія, клінічна відповідь і результати лікування пацієнтів із ПНПВ зі сприятливим прогнозом не відрізняються від подібних метастатичних пухлин із відомою первинною локалізацією [18-22].

Пацієнти з ПНПВ підгрупи поганого прогнозу мають невтішний прогноз, незважаючи на введення різноманітних хіміотерапевтичних комбінацій у невеликих клінічних дослідженнях [23]. Дослідження, проведені у 2000-х роках, не дали змоги виявити вищої ефективності будь-якого із застосовуваних режимів, що включають солі платини, таксани або цитотоксичні сполуки нового покоління (гемцитабін, алкалоїди барвінку чи іринотекан) [24]. У рандомізованому проспективному дослідженні III фази у 198 пацієнтів із поганим прогнозом порівнювали гемцитабін/іринотекан з паклітакселом/карбоплатином/пероральним етопозидом та повідомляли про значно нижчу токсичність при використанні двох препаратів і зіставні показники виживання (II; A) [25]. Проте виявлено, що співвідношення ефективності й токсичності комбінації цисплатин/гемцитабін є кращим, ніж режиму цисплатин/іринотекан у рандомізованому дослідженні II фази (I; A) [26]. Було також повідомлено про кращий результат при застосуванні цисплатину/гемцитабіну із двома препаратами у порівнянні з цисплатином окремо, хоча це не оцінювали у великому рандомізованому дослідженні III фази [27]. Помірне подовження виживаності та зменшення симптомів зі збереженням якості життя

на сьогодні є єдиними реалістичними цілями терапії для цих пацієнтів (II; A), хоча повідомлялося про рідкісні випадки одужання [28]. Отже, низькотоксичні зручні для пацієнта схеми хіміотерапії слід вводити пацієнтам з ПНПВ із поганим прогнозом. Якщо оцінка демографічних показників пацієнта, метастатичної картини, результатів клінічних і лабораторних досліджень, даних візуалізації, патологічних оцінок та експресії генів є відносно однозначною, може бути розглянуто конкретне лікування, хоча проспективних доказів того, що це краще, ніж емпірична хіміотерапія, поки що недостатньо.

Чи слід застосовувати мішеневі препарати у пацієнтів з ПНПВ, все ще не відомо [29]. Хоча у хворих із ПНПВ були протестовані лише декілька нехіміотерапевтичних препаратів, белінонат був оцінений випадково, і це не покращило результати режиму карбоплатин/паклітаксел [30]. Попередні ретроспективні дані дозволяють припустити, що у пацієнтів із ПНПВ з імуністехімічним та/або молекулярним профілем колоректальної карциноми частота відповіді та виживаність після «колоректальної» специфічної терапії (тобто FOLFOX або FOLFIRI) є подібною до такої у пацієнтів з відомими поширеними колоректальними карциномами [16, 31] (IV; B). Ці дані отримані у невеликій кількості пацієнтів, і для підтвердження попередніх висновків необхідна додаткова проспективна перевірка.

Пацієнтів, у котрих місце локалізації первинної пухлини припускається на основі імуністехімічних досліджень чи мікрочипування, слід настійно заохочувати до участі у клінічних дослідженнях, у яких оцінюють комбінації цитотоксичних сполук із мішеневими препаратами або специфічну терапію.

За матеріалами Fizazi K. et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v133-v138, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv305.

Підготував Назар Лукавецький

Європейські рекомендації щодо первинної протигрибкової профілактики у дорослих пацієнтів онкогематологічного профілю

У 2005 р. Європейська група з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT), Європейська організація з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC), Європейська асоціація боротьби з лейкозами (ELN) та Міжнародне товариство з вивчення послабленої імунної реактивності (ICHS) започаткували проведення Європейської конференції з питань інфекцій при лейкозах (ECIL). Її основною метою було створення рекомендацій з лікування та профілактики бактеріальних, вірусних і грибкових інфекцій у пацієнтів з лейкозами, а також у хворих, яким проводиться трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) [1]. Від самого початку роботи конференції однією з її ключових тематик стала профілактика інвазивних грибкових захворювань (ІГЗ).

Комітет ECIL прагне регулярно оновлювати свої рекомендації на підставі доступних доказів. Під час п'ятого та шостого засідань ECIL, проведених відповідно 19-21 вересня 2013 р. та 11-12 вересня 2015 р. у м. Ніцца (Франція), відбувся детальний перегляд рекомендацій щодо протигрибкової профілактики у дорослих. Їх остаточна версія була розміщена на веб-сайті ECIL (www.ecil-leukaemia.com).

Порівняно з попередніми версіями рекомендацій (включаючи опубліковані у 2011 р.), основні зміни у новій редакції документа включають:

- впровадження нової системи оцінювання доказів, згідно з якою оцінка сили рекомендацій скорочена з п'яти до трьох рівнів (А – вагомі докази, що підтримують використання втручання або ж свідчать проти нього; В – помірні докази на підтримку рекомендації чи проти втручання; С – недостатні докази на підтримку рекомендації);
- розширення рекомендацій і на інші гематологічні захворювання, окрім гострого мієлолейкозу (ГМЛ) і стану після трансплантації алогенних гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК). Внаслідок застосування нових терапевтичних підходів (у тому числі біологічних препаратів) останнім часом ІГЗ все частіше реєструють при багатьох онкогематологічних захворюваннях (включаючи лімфопроліферативні) [5]. Отже, група вважала за потрібне розширити свій аналіз і надати фахівцям у галузі онкогематології рекомендації щодо первинної профілактики грибкових інфекцій у цих популяціях пацієнтів.

Рекомендації ГМА

Пацієнти з ГМЛ або мієлодиспластичним синдромом (МДС), котрі проходять послідовні цикли мієлосупресивної хімотерапії, мають численні фактори ризику розвитку ІГЗ. Зокрема, вони включають похилий вік, тривалу та глибоку нейтропенію і моноцитопенію, застосування пуринових аналогів, наявність постійних катетерів, аліментарний мукозит та індивідуальну генетичну схильність [17]. Більш того, нещодавно у пацієнтів з ГМЛ були виявлені наявні ще до госпіталізації фактори, які згодом підвищують цей ризик: хронічне обструктивне захворювання

легень, вплив грибкових патогенів, пов'язаний з особливостями професійної діяльності або хобі, відсутність високоефективних систем очищення повітря, інфікування вірусом грипу H1N1 та відсутність відповіді на індукційну хімотерапію [18, 19].

Після впровадження у клінічну практику профілактики флуконазолом на початку 1990-х років у світі спостерігався чіткий епідеміологічний зсув у структурі ІГЗ у бік інфекцій, спричинених цвілевими грибами. Домінуючим видом у Європі став

Aspergillus – частота інвазивного аспергільозу при ГМЛ варіює від 5 до 24%, тоді як частота кандидемії становить <2% [20]. У європейському багатоцентровому дослідженні з оцінювання поширеності (аудит PIMDA за участю 17 країн) загальна частота підтвердженого та ймовірного аспергільозу у пацієнтів з ГМЛ, що отримували індукційну хімотерапію, становила 8,1% [21]. З огляду на ці високі показники були запропоновані відповідні профілактичні заходи. Зокрема, загальноприйнятою

практикою у багатьох європейських онкоцентрах стало призначення первинної протигрибкової хіміопрофілактики [22, 23].

Враховуючи очікувану частоту ІГЗ близько 8%, під час оновлення рекомендацій не розглядалися та не включалися в аналіз дослідження за участю <200 пацієнтів, оскільки вони не мали достатньої потужності для оцінювання потенційної користі протигрибкової профілактики. У цей оновлений аналіз було включено в цілому 6 досліджень [10, 11, 13, 26-28].

Рекомендації ECIL (табл. 1). У пацієнтів з ГМЛ або МДС, котрі отримують інтенсивну хімотерапію з метою індукції ремісії, як препарати першого вибору для первинної протигрибкової профілактики розглядаються азолі.

На підставі результатів великого відкритого дослідження препаратом вибору вважається посаконазол (рівень доказовості I A). Його можна призначати у формі пероральної суспензії (200 мг через кожні 8 год) [13] або кишково-розчинних таблеток* (300 мг через кожні 24 год після прийому у навантажувальній дозі 300 мг через кожні 12 год у перший день) [30]. При застосуванні посаконазолу частота підтверджених і ймовірних ІГЗ знижувалася з 8 до 2%, а частота інвазивного аспергільозу – з 7 до 1% [13].

Також слід відзначити, що ефективність профілактики посаконазолом була чітко вищою, ніж флуконазолом ($P=0,001$), хоча те саме й не було встановлено у порівнянні з ітраконазолом ($P=0,22$) [13]. Проте ітраконазол отримав рекомендацію лише рівня I B, оскільки він гірше переноситься, спричиняє більше реакцій медикаментозної взаємодії та потребує моніторингу сироваткової концентрації [11, 26, 27]. Великі дослідження з оцінювання профілактики вориконазолом за участю пацієнтів з ГМЛ/МДС не проводилися, але цей препарат отримав рекомендацію рівня II B для застосування у дозі 200 мг через кожні 12 год на підставі результатів використання під час нейтропенічної фази перед приживленням трансплантованих алогенних ГСК. Врешті у центрах із низькою частотою розвитку інвазивних грибкових інфекцій, спричинених цвілевими грибами (тобто менше 8%), все ще прийнятним

Таблиця 1. Рекомендації ECIL щодо первинної протигрибкової профілактики у дорослих пацієнтів з ГМЛ і МДС, яким проводиться інтенсивна хімотерапія з метою індукції ремісії ¹		
Протигрибковий препарат	Градация за рівнем доказовості	Коментарі
Посаконазол у формі пероральної суспензії по 200 мг через кожні 8 год або таблеток* по 300 мг через кожні 24 год (після призначення навантажувальної дози 300 мг через кожні 12 год у 1-шу добу)	I A	Рекомендується, якщо початкова частота інфекцій, спричинених цвілевими грибами, є високою
Флуконазол 400 мг через кожні 24 год	I B	Рекомендується лише при низькій частоті інфекцій, спричинених цвілевими грибами. Флуконазол може бути частиною інтегрованої стратегії ведення разом із діагностикою інфекцій, спричинених цвілевими грибами
Ітраконазол у формі перорального розчину (2,5 мг/кг маси тіла через кожні 12 год)	I B	Рекомендується при високій початковій частоті виникнення інфекцій, спричинених цвілевими грибами. Застосування можуть обмежувати реакції медикаментозної взаємодії або погана переносимість. Рекомендується здійснювати моніторинг концентрації препарату у сироватці крові
Вориконазол 200 мг через кожні 12 год	I B	Рекомендується при високій початковій частоті інфекцій, спричинених цвілевими грибами. Рекомендується здійснювати моніторинг концентрації препарату у сироватці крові
Всі ехінокандини	II C	Недостатньо даних щодо ефективності та переносимості
Ліпосомальний амфотерицин В	II C	Недостатньо даних щодо дози, частоти та тривалості застосування, а також щодо ефективності й переносимості
Ліпідасоційований амфотерицин В	II C	Недостатньо даних щодо дози, частоти та тривалості застосування, а також щодо ефективності й переносимості
Аерозольний ліпосомальний амфотерицин В (10 мг 2 рази на тиждень)	I B	Лише у комбінації з флуконазолом 400 мг через кожні 24 год
Амфотерицину В дезоксисхолат	II A проти	
Амфотерицину В дезоксисхолат у формі аерозолі	I A проти	

¹Первинна протигрибкова профілактика може бути розглянута під час інтенсивної консолідаційної терапії.

*В Україні посаконазол доступний лише у лікарській формі суспензії для перорального застосування.

варіантом (I B) залишається призначення флуконазолу (400 мг через кожні 24 год). Умовою такого призначення є те, що воно становить частину інтегрованої стратегії ведення, яка включає ранню діагностику інфекцій, зумовлених цвілевими грибами, із поєднанням скринінгу біомаркерів і візуалізаційних досліджень [33].

Рекомендації щодо ехінокандінів і внутрішньовенних ліпідних лікарських форм амфотерицину В залишаються незмінними, оскільки все ще недостатньо даних щодо дози, частоти та тривалості застосування, а також щодо ефективності та безпеки (II C) [3]. Єдиним винятком є аерозольний ліпосомальний амфотерицин В (10 мг 2 рази на тиждень) у випадку його призначення у комбінації з пероральним флуконазолом (400 мг через кожні 24 год для профілактики інфекції, викликаної дріжджовими грибами; I B) [35]. Категорично не рекомендується застосовувати звичайний амфотерицин В, а також його аерозольну форму (I A проти застосування) або розчин для внутрішньовенного введення (II A проти застосування) у разі доступності ліпідних форм.

МДС

У той час як деякі підгрупи пацієнтів з МДС отримують інтенсивну терапію, подібну до такої при ГМЛ (з алогенною ТГСК або без неї), більшості хворих проводиться лише підтримуюче лікування (трансфузії, стимулятори еритропоезу), застосовується леналідомід або гіпометилуючі препарати. Однак ці пацієнти з МДС низького або проміжного ризику зазвичай мають численні спонтанні або набуті фактори ризику розвитку інфекції, включаючи тривалу нейтропенію та функціональні дефекти нейтрофілів, порушення з боку В-, Т- і НК-клітин, перевантаження залізом та асоційовані з похилим віком супутні захворювання [36]. Проте у дослідженнях, присвячених лікуванню пацієнтів з МДС гіпометилуючими препаратами або леналідомідом, ІГЗ як ускладнення згадуються рідко або взагалі не згадуються [36]. У трьох проспективних європейських реєстрах інвазивних захворювань, спричинених цвілевими грибами, частка пацієнтів з МДС серед включеної популяції гематологічного профілю виявилася незначною [37-39]. Отже, ЕСІЛ не рекомендує проводити первинну протигрибкову профілактику у пацієнтів з МДС низького та проміжного ризику (за винятком тих пацієнтів, яким проводиться інтенсивна індукція ремісії, подібна до такої при ГМЛ, та/або алогенна ТГСК), оскільки вони мають низький ризик ІГЗ (<2%).

Гострий лімфобластний лейкоз

У ретроспективному аналізі SEIFEM-2004 за участю 1173 дорослих пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) частота ІГЗ становила 6,5%; найчастішими з них були інвазивний аспергільоз і кандидоз [40]. Враховуючи ретроспективну природу аналізу та складність діагностування ІГЗ, їх істинна частота може бути недооцінена. У той час як профілактика протигрибковими препаратами з класу азолів стала стандартом лікування інших груп пацієнтів з аналогічним ризиком (наприклад, з ГМЛ), для пацієнтів з ГЛЛ наразі не існує схваленого стандарту терапії. За відсутності переконливих даних щодо ефективності та токсичності слід розглянути обережне застосування профілактики флуконазолом для запобігання інфекціям, спричиненим дріжджовими грибами (III C).

Хронічні мієлопроліферативні новоутворення
При хронічних мієлопроліферативних новоутвореннях (МПН) первинна

протигрибкова профілактика не рекомендується. Однак пацієнтів з МПН, яким проводиться інтенсивна терапія (подібна до такої при ГМЛ) або алогенна ТГСК, слід вести згідно з відповідними рекомендаціями. Слід зазначити, що у пацієнтів, у яких ІГЗ розвиваються на тлі терапії інгібіторами тирозинкінази, необхідно враховувати взаємодії цих препаратів з протигрибковими засобами з класу азолів [44].

Множинна мієлома

Пацієнти з мієломою схильні мати декілька факторів ризику розвитку ІГЗ, включаючи часте застосування високих доз кортикостероїдів, пов'язану з мієломою вроджену імунну недостатність і супутні захворювання, а також незадовільну функцію кісткового мозку при інтенсивному попередньому лікуванні [45]. Однак у кількох великих епідеміологічних дослідженнях і проспективних реєстрах повідомляли про дуже низьку частоту (<1%) інфекцій, спричинених дріжджовими та цвілевими грибами, серед осіб, які отримували звичайну комбіновану хіміотерапію [37-39, 41]. Поки очікуються подальші епідеміологічні дані, первинна протигрибкова профілактика не рекомендована пацієнтам, котрі отримують лікування з приводу мієломи.

Хронічний лімфобластний лейкоз

У ретроспективному багатоцентровому італійському дослідженні (SEIFEM-2004) частота ІГЗ у пацієнтів з хронічним лімфобластним лейкозом (ХЛЛ) складала 0,5% [41]. З огляду на цей доволі низький показник первинна протигрибкова профілактика не рекомендується, хоча вона може бути розглянута у пацієнтів з пролонгованою нейтропенією (>6 міс), осіб похилого віку та хворих із прогресуючим і рефрактерним ХЛЛ.

Лімфома

Пацієнти з лімфомою мають низький ризик ІГЗ. У вищезгаданому дослідженні SEIFEM-2004, що включало 844 пацієнти з лімфомою Ходжкіна та 3475 пацієнтів з неходжкінськими лімфомами, частота ІГЗ складала 0,7 та 1,6% відповідно [41].

Аутологічна ТГСК

Пацієнти, яким проводиться аутологічна ТГСК (з приводу будь-якого основного захворювання), мають низький ризик розвитку ІГЗ. Первинна протигрибкова профілактика не рекомендується, хоча слід розглядати введення флуконазолу (400 мг через кожні 24 год) для профілактики кандидозної інфекції слизових оболонок під час нейтропенічної фази (III B) [50-53].

Алогенна ТГСК

У період до приживлення транспланта основними факторами ризику є гострий лейкоз, трансплантація пуповинної крові та попередня грибова інфекція [54]. Крім того, високий ризик розвитку ІГЗ під час приживлення транспланта характерний для реципієнтів донорських ГСК при наявності щонайменше одного з таких факторів: перевантаження залізом, рання або рецидивуюча цитомегаловірусна інфекція, гостра реакція трансплантат проти хазяїна (РТпХ), сповільнене приживлення (нейтропенія протягом більше 3 тижнів), застосування кортикостероїдів у високих дозах (2 мг/кг або більше) протягом понад 1 тижня [54].

Що ж стосується фаз після приживлення транспланта, історично основними факторами ризику розвитку ІГЗ є гостра і хронічна РТпХ [54]. Крім того, як стани високого ризику після приживлення транспланта мають розглядатися вторинна нейтропенія та рецидивуюча цитомегаловірусна інфекція [54]. Врешті, у пацієнтів

Таблиця 2. Рекомендації ЕСІЛ щодо первинної протигрибкової профілактики у дорослих пацієнтів, яким проводиться алогенна ТГСК: період до приживлення транспланта		
Протигрибковий препарат	Ризик розвитку інфекцій, спричинених цвілевими грибами, у період до приживлення транспланта	
	Низький	Високий
Флуконазол 400 мг через кожні 24 год	I A	
Посаконазол у формі пероральної суспензії 200 мг через кожні 8 год або таблеток* 300 мг через кожні 24 год після прийому навантажувальної дози 300 мг через кожні 12 год у 1-шу добу	II B	II B
Ітраконазол у формі перорального розчину 2,5 мг/кг через кожні 12 год	I B	I B
Вориконазол 200 мг через кожні 12 год	I B	I B
Мікафунгін 50 мг через кожні 24 год	I B	I C
Каспофунгін та анідулафунгін	Немає даних	Немає даних
Ліпосомальний амфотерицин В	II C	II C
Аерозольний ліпосомальний амфотерицин В (10 мг 2 рази на тиждень) + флуконазол 400 мг через кожні 24 год	III C	II B
Флуконазол 400 мг через кожні 24 год		III A проти

Таблиця 3. Рекомендації ЕСІЛ щодо первинної протигрибкової профілактики у дорослих пацієнтів, яким проводиться алогенна ТГСК: період після приживлення транспланта	
Протигрибковий препарат	Високий ризик розвитку РТпХ
Посаконазол у формі пероральної суспензії 200 мг через кожні 8 год або таблеток* 300 мг через кожні 24 год після прийому навантажувальної дози 300 мг через кожні 12 год у 1-шу добу	I A ^{a, 6}
Ітраконазол у формі перорального розчину 2,5 мг/кг через кожні 12 год	I B ⁶
Вориконазол 200 мг через кожні 12 год	I B ⁶
Мікафунгін 50 мг через кожні 24 год	II C
Каспофунгін та анідулафунгін	Немає даних
Ліпосомальний амфотерицин В	II C
Аерозольний ліпосомальний амфотерицин В (10 мг 2 рази на тиждень) + флуконазол 400 мг через кожні 24 год	Немає даних
Флуконазол 400 мг через кожні 24 год	III A проти
^a Не спостерігалось різниці порівняно з плацебо у пацієнтів з хронічною РТпХ [59]. ⁶ Рекомендується моніторинг сироваткових концентрацій препарату.	

з гострою РТпХ, котрі отримують кортикостероїди, додатковим фактором ризику розвитку інфекцій, спричинених цвілевими грибами, є вік понад 40 років [56].

Період до приживлення (табл. 2). Флуконазол (400 мг/добу), як і раніше, рекомендується для застосування у центрах із низькою захворюваністю на інфекції, спричинені цвілевими грибами (тобто <5%), але лише у поєднанні з комбінованим діагностичним підходом до виявлення (біомаркери та/або комп'ютерна томографія) та лікування цих інфекцій (I A) [33]. Показано, що введення ітраконазолу (200 мг в/в через кожні 24 год, за яким слідує пероральний прийом розчину у дозі 200 мг через кожні 12 год) забезпечувало кращий порівняно з флуконазолом захист проти інвазивних грибових інфекцій, спричинених цвілевими грибами, з аналогічним захистом проти кандидозу. Однак токсичність препарату й аспекти переносимості обмежують користь його профілактичного застосування (I B) [12].

Хоча немає специфічних великих проспективних досліджень з оцінювання профілактики посаконазолом під час фази до приживлення транспланта, на підставі результатів, отриманих при аналізі даних під час нейтропенічної фази у пацієнтів з ГМЛ/МДС, цьому препарату була надана рекомендація рівня II B [13].

Період після приживлення транспланта (табл. 3). Враховуючи значно підвищений під час РТпХ ризик розвитку інвазивних інфекцій, зумовлених цвілевими грибами, а також асоційовану з нею високу

смертність, наполегливо рекомендується відмовитися від використання флуконазолу для профілактики у пацієнтів з РТпХ високого ризику (III A).

 **На підставі результатів великого подвійного сліпого дослідження посаконазол (пероральна суспензія або кишковорозчинні таблетки*/розчин для внутрішньовенного введення) є препаратом вибору для протигрибкової профілактики (I A) [59].**

Наразі існує реальна потреба у виявленні будь-яких змін в епідеміології грибових інфекцій у пацієнтів онкогематологічного профілю з огляду на швидке зростання доступності нових терапевтичних засобів з імуносупресивними властивостями. ЕСІЛ надає оновлену версію рекомендацій з протигрибкової профілактики для основних груп дорослих пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями. Вони мають допомогти лікарям розпізнати ризик, із яким стикаються їхні пацієнти, та своєчасно вжити ефективних заходів для його зниження.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 62 джерела, знаходиться в редакції.

Maertens J.A. et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. Antimicrob Chemother. 2018; 73: 3221-3230.

doi: 10.1093/jac/dky286.

Реферативний переклад з англ. підготувала Інга Боброва





Для імунокомпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибовими інфекціями

 **НОКСАФІЛ®****
посаконазол, МСД

 **Кансидаз®***
каспофунгін, МСД

КАНСИДАЗ®¹. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Особливості застосування.** Під час введення каспофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії, висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, свербіж, відчуття тепла або бронхоспазм. Каспофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін та циклоспорин застосовують одночасно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із непереносимістю фруктози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат. Спостерігалися випадки синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Каспофунгін слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі. **Вагітність.** Не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. **Годування груддю.** Жінкам, які застосовують каспофунгін, не можна годувати груддю. **Побічні реакції: Дорослі.** Часто: зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів, гіпокаліємія, головний біль, флебіт, задишка, нудота, діарея, блювання, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові, висипання, свербіж, еритема, гіпергідроз, артралгія, підвищення температури тіла, озноб, свербіж у місці інфузії, зниження рівня калію у крові, зниження рівня альбуміну в крові. **Діти.** Дуже часто: гарячка. Часто: збільшення кількості еозинофілів, тахікардія, припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, свербіж, озноб, біль у місці введення катетера, зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, головний біль, висипання, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору.

НОКСАФІЛ®². Протипоказання. Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату; одночасне застосування з: субстратами CYP3A4 терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, галофантрином або хінідином, оскільки підвищені плазмові концентрації цих лікарських засобів можуть спричинити подовження інтервалу QT і дуже рідко – розвиток шлуночкової тахікардії torsades de pointes; алкалоїдами ріжків (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові та розвитку ерготизму); інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази симвастатином, ловастатином та аторвастатином. **Особливості застосування.** Слід бути обережними при застосуванні посаконазолу пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів та пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнти, у яких виявляють відхилення функціональних печінкових проб під час лікування препаратом Ноксафіл®, потребують регулярного моніторингу. Пацієнти із синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей лікарський засіб. **Вагітність.** Не слід застосовувати під час вагітності, якщо користь для вагітної не перевищує ризику для плода. **Годування груддю.** З початком лікування посаконазолом годування груддю слід припинити. Слід бути обережними при керуванні транспортними засобами, оскільки іноді застосування препарату може спричинити запаморочення та сонливість. **Побічні реакції:** Часто: нейтропенія, дисбаланс електролітів, анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, гіпомагніємія, парестезії, запаморочення, сонливість, головний біль, дисгевзія, артеріальна гіпертензія, блювання, нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, підвищення температури тіла (лихоманка), слабкість, втома, сухість у роті, метеоризм, запор, аноректальний дискомфорт, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, висипання, свербіж.

*зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. ** зареєстрована торгова марка МСД Інтернешенал Холдінгс ГмбХ. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ® (РП UA/2841/01/01, РП UA/2841/01/02). 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОКСАФІЛ® (РП UA/9269/01/01).

ТОВ «МСД Україна» | Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua
Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2022. UA-ECH-00007. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.